

Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin  
im Städt. Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr. med., Dr.sc.h.c., Dr. med.vet.h.c.,  
Dr. med. h.c. Hans Freiherr v. K r e ß

---

PLASMAINKUBATION UND BLUTKÖRPERCHENSENKUNG BEI  
KARZINOM UND EINIGEN ANDEREN ERKRANKUNGEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

---

vorgelegt von

Peter Bethke

aus Berlin

1969

---



Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität  
Berlin im Städt. Krhs. Westend  
Direktor: Professor Dr. med., Dr.sc.h.c., Dr. med.vet.h.c.,  
Dr. med. h.c. Hans Freiherr v. K r e ß

---

PLASMAINKUBATION UND BLUTKÖRPERCHENSENKUNG BEI  
KARZINOM UND EINIGEN ANDEREN ERKRANKUNGEN

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung der medizinischen Doktorwürde  
an der  
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
Peter Bethke  
aus  
Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Hans Heinz Naumann  
Referent: Professor Dr. med. Günter Neuhaus  
Korreferent: Professor Dr. med. Horst Brücher



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Freien Universität Berlin

Promoviert am 17.4. 69

## Inhaltsverzeichnis

---

|                                                                                       | Seite |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Einleitung                                                                            | 3     |
| Krankengut                                                                            | 4     |
| Methode                                                                               | 11    |
| Ergebnisse                                                                            | 15    |
| Einfluß von 0,9 %iger NaCl-Lösung<br>zum Senkungsansatz                               | 15    |
| Einfluß des Alters der Patienten                                                      | 17    |
| Einfluß des Geschlechts                                                               | 18    |
| Vergleich von Krankengruppen                                                          | 22    |
| Nicht-Malignome                                                                       | 24    |
| Nichtsymmetrie der Verteilungen und<br>Schätzung der Irrtumswahrscheinlich-<br>keiten | 26    |
| Zusammenfassung der Ergebnisse                                                        | 32    |
| Diskussion                                                                            | 34    |
| Lysolecithin als senkungshemmende<br>Substanz                                         | 36    |
| Verzögerungsreaktion nach KOSTER                                                      | 33    |
| Inkubationssenkungen von RASSNER, MEINE,<br>LINGEMANN, GERHARD                        | 40    |
| Lysolecithin und Phospholipidstoff-<br>wechsel                                        | 45    |
| Lysolecithin-Toleranzsteigerung                                                       | 52    |
| Inkubationssenkung nach Hämodialyse                                                   | 54    |
| Zusammenfassung                                                                       | 59    |
| Anhang                                                                                | 61    |
| Literaturverzeichnis                                                                  | I     |
| Lebenslauf                                                                            |       |



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

## EINLEITUNG

---

1966 wurde von GROSS, GERHARD und RASSNER eine Zusammenfassung der vier Dissertationen von RASSNER, LINGEMANN, MEINE und GERHARD publiziert, die den Titel trug: "Eine einfache Methode zur Trennung tumor- und entzündungsbedingter Senkungsbeschleunigungen".

Die Autoren gaben an, es sei mit der von ihnen entwickelten, einfachen Untersuchung von Patientenblut möglich gewesen, mit einer Treffsicherheit von "etwa 80 %" solche Senkungsbeschleunigungen zu unterscheiden.

Die Methode beruht auf folgendem Prinzip: setzt man das Plasma eines entzündlich Erkrankten mehrere Stunden einer Temperatur von etwa 37° Celsius aus und benutzt dieses Plasma, um die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS) zu bestimmen, so erhält man einen BKS-Wert, der weit unter demjenigen liegt, der bei Verwendung frischen, nicht-inkubierten Plasmas zu beobachten ist. Setzt man die Werte in prozentuale Beziehung, um sich von den Absolutwerten zu lösen und damit die Ergebnisse, die an verschiedenen Patienten gewonnen werden, vergleichbar werden zu lassen, so ergibt sich ein niedriger Prozentsatz für die mit inkubiertem Plasma durchgeführte BKS. Im Gegensatz dazu ergeben sich hohe derartige Prozentsätze, wenn man BKS-Bestimmungen mit inkubiertem und nichtinkubiertem Plasma bei Tumor-Trägern durchführt. Die BKS mit inkubiertem Plasma kann sogar höher sein als die mit nichtinkubiertem Plasma, wodurch sich ein über 100 liegender Prozentsatz errechnen läßt. Wir wollen den von RASSNER abkürzend benutzten Begriff "Restsenkung" vermeiden und werden statt dessen von "Inkubationssenkung" sprechen, wenn wir das prozentuale Verhältnis des BKS-Wertes mit

inkubiertem Plasma zu jenem mit nichtinkubiertem Plasma meinen.

Das Statistische Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland 1967 weist für das Jahr 1965 bei insgesamt 677.628 Todesfällen 134.738 = 19,9 % an bösartigen Neubildungen einschließlich der des lymphatischen und blutbildenden Systems ( 7.428 ) aus. Dies ist eine Mindestzahl, verbergen sich doch z.B. unter den 36.135 Gestorbenen, deren Todesursache mit "Altersschwäche" o.ä. angegeben ist, ebenfalls zahlreiche auf Tumorleiden zurückzuführende Todesfälle.

Sieht man von den wenig entdifferenzierten und deshalb hormonaktiven Tumoren der endokrinen Organe ab, gibt es keine sicheren Methoden, allein durch Laboruntersuchungen bösartige Geschwülste mit hinreichender Wahrscheinlichkeit zu erkennen oder von anderen ernsten Erkrankungen abzutrennen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, unter Anwendung der von RASSNER benutzten und von den anderen genannten Autoren übernommenen Methode deren Ergebnisse zu überprüfen bzw. durch eine Modifizierung der Methode zu verbessern. Die Ergebnisse werden den klinischen Daten gegenübergestellt, um so möglicherweise einen Einblick in die Ursachen des unterschiedlichen Verhaltens der BKS bei Tumoren und entzündlichen Erkrankungen zu gewinnen.

#### KRANKENGUT

Insgesamt wurden 261 Blutproben bei 245 Patienten entnommen. 1.044 mal wurde die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit bestimmt.

Aus Gründen, auf die noch eingegangen wird, blieben die Ergebnisse unberücksichtigt, die bei 48 Patienten mit 50 Blutproben gewonnen wurden.

Bei einigen Patienten wurden Mehrfachuntersuchungen im Abstand von wenigen Tagen durchgeführt, da das jeweils erste Untersuchungsergebnis den Ergebnissen von GROSS und Mitarb. zuwiderlief. Es handelte sich meist um Kranke mit schweren Pneumonien, der Wert der Inkubationssenkung ließ jedoch an das Vorliegen eines Tumors oder einer Lebererkrankung denken. Ein Tumor lag in keinem Fall vor; einige Patienten litten tatsächlich an einer chronischen, aggressiven Hepatitis; oft handelte es sich jedoch um junge, Alkohol-süchtige Patienten, die zunächst wegen einer Intoxikation mit Alkohol und Schlafmitteln behandelt worden waren.

Die Kontrolluntersuchungen der Inkubationssenkung ergaben keine nennenswerten Abweichungen zu den jeweils ersten Untersuchungen; nur deren Ergebnisse wurden statistisch ausgewertet, diejenigen der Kontrolluntersuchungen wurden ausgeschieden.

Die 197 Patienten, auf die sich die weiter unten folgende Analyse bezieht, befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in folgenden Kliniken der Freien Universität Berlin:

24 Patientinnen in der Universitäts-Frauenklinik  
Charlottenburg ( Direktor: Prof.Dr.Lax )

34 Patienten in der Chirurgischen Univ.-Klinik  
Westend ( Direktor: Prof.Dr.Franke )

und 139 Patienten in der I.Medizinischen Univ.-Klinik  
Westend ( Direktor: Prof.Dr.Frh.v.Kreß ).

In dieser letztgenannten Zahl sind 87 Patienten des

Reanimationszentrums der I. Medizinischen Univ.-Klinik  
( Leiter: Prof. Dr. Neuhaus ) enthalten.<sup>+)</sup>

Dieser Umstand erwies sich bald nach Beginn der Untersuchungen als wesentlich, da sich unter den Patienten dieser Abteilung etwa 5 % nach schwerem Alkoholabusus, etwa 15 % mit lebensbedrohlichen Lungenventilationsstörungen bei Vorliegen eines sogenannten Cor pulmonale und weitere 3 bis 4 % der Kranken über Wochen und Monate im Zustand der Vita reducta ( 44 ) befanden. Außerdem wurde bei drei der Untersuchten dieser Abteilung eine süchtige Abhängigkeit von Medikamenten festgestellt. Darüberhinaus konnten drei Patienten nach einer Hämodialyse wegen schwerer Schlafmittelvergiftungen untersucht werden.

Die Mehrzahl dieser 87 Patienten litt komplizierend an akut-entzündlichen Prozessen des bronchopulmonalen und/oder des harnableitenden Systems, die sich im Anschluß an eine akute Intoxikation mit Schlaf- oder Beruhigungsmitteln entwickelt hatten.

MEINE und LINGEMANN hatten darauf hingewiesen, daß sich die Blutsenkungen von Kranken, die an einer sog. primär-chronischen Polyarthritits bzw. einer degenerativen Lebererkrankung leiden, bei Anwendung der hier besprochenen Verfahren ähnlich verhalten wie diejenigen von Malignomträgern.

Diese und die eigenen Ergebnisse ließen eine Gruppeneinteilung der 197 Patienten sinnvoll erscheinen, wie sie in der folgenden Tabelle 1, die auch über die Alters- und Geschlechtsverteilung Auskunft gibt, niedergelegt ist.

---

<sup>+)</sup>  An dieser Stelle möchte ich allen jenen danken, die mir gestatteten, meine Untersuchungen durchzuführen, und mir bei der Auswahl geeigneter Patienten behilflich waren.

| Gruppe            | N   | Geschl. |    | Bereich | Alter (Jahre) |         |
|-------------------|-----|---------|----|---------|---------------|---------|
|                   |     | F       | M  |         | $\bar{x}$     | $\pm_s$ |
| Rheumat.Arthritis | 9   | 7       | 2  | 27-68   | 50,3          | 27,9    |
| Alkoholabusus     | 20  | 7       | 13 | 19-62   | 40,3          | 14,3    |
| Vita reducta      | 17  | 6       | 11 | 57-87   | 69,4          | 6,9     |
| Degen.Leberleiden | 21  | 10      | 11 | 26-82   | 60,7          | 12,1    |
| Entzündungen      | 42  | 29      | 13 | 16-79   | 47,4          | 19,7    |
| Malignome         | 63  | 37      | 26 | 26-78   | 59,6          | 12,5    |
| Hämoblastosen     | 8   | 6       | 2  | 29-82   | 43,0          | 24,5    |
| Hämodialyse-Pat.  | 3   | 3       | 0  | 19-54   | 40,0          |         |
| Alle Gruppen      | 197 | 113     | 84 | 14-87   | 53,6          | 17,7    |

Tabelle 1: Krankheitsgruppen mit Zahl der Stichproben (N)  
Geschlechtsverteilung (F=weiblich,M=männlich),  
und Alter der Patienten (  $\bar{x}$  = arithmetische  
Mittel,  $\pm_s$  = mittlere quadratische Abweichung =  
Standardabweichung )

Bei den Patienten der Gruppe "rheumatoide Arthritis" handelte es sich um klinisch Schwerkranke, deren Leiden im Mittel seit 9,5 Jahren bestand und bei denen mindestens zwei der folgenden serologischen Tests positiv waren: C-reaktives Protein ( 9 mal ), Waaler-Rose-Test ( 7 mal ), Rheumafaktor im Latex-Fixationstest ( 5 mal ), Antistreptolysin-Titer ( 2 mal ).

Die Feststellung eines Alkoholabusus ergab sich aus der Anamnese, dem Ergebnis der psychiatrischen Exploration und teilweise aus den amtsärztlichen Angaben. Bei drei der 20 Patienten war zudem ein schwerer Schlafmittelabusus gesichert. Sie wurden der Gruppe der Alkoholiker zugeordnet, weil gleichzeitig ein Alkoholmißbrauch bestand,

wobei jedoch die Schlafmittelsucht im Vordergrund zu stehen schien.

Von den 14 Patienten, die sich im Zustand der Vita reducta befanden, wiesen 10 ein apallisches Syndrom mit totaler Areflexie, Coma und Nulllinien-EEG auf. Acht dieser Patienten waren atemgelähmt und wurden kontrolliert, die beiden übrigen assistiert beatmet. Es handelte sich überwiegend um Kranke mit schwersten Schädel-Hirntraumen. Ein Patient wies eine schließlich letale Cyanidvergiftung auf, vier weitere waren nach einem akuten Kreislaufstillstand erfolglos reanimiert worden. Einmal war die Hirnschädigung auf eine suicidale Intoxikation mit einigen Hundert Einheiten Insulin zurückzuführen.- Die übrigen vier Patienten dieser Gruppe waren ebenfalls comatös. Im einzelnen handelte es sich um folgende Leiden: Intracerebrale Blutung, Coma diabeticum, Zustand nach schwerer Hirnkontusion, Aspirationspneumonie bei Nembutal<sup>R</sup>-Intoxikation.

17 Patienten sind unter der Gruppen-Bezeichnung "Cor pulmonale" zusammengefaßt. 5 von ihnen wurden assistiert beatmet, 6 waren intubiert bzw. tracheotomiert. Die Diagnose ergab sich aus dem klinischen Befund, dem EKG, vor allem aber aus den typischen Veränderungen der arteriellen Blutgasanalyse.

Die Gruppe der Patienten mit degenerativen Lebererkrankungen setzte sich aus 5 Kranken mit Lebercirrhose, 12 Patienten mit chronischer, entzündlicher Hepatitis, 2 Patienten mit chronischer, inaktiver Hepatitis und je einem Kranken mit Chloramphenicol-Hepatoze bzw. septischer, chronischer Cholangio-Hepatitis zusammen. 13 Patienten waren kurze Zeit vor der Untersuchung leberpunktiert worden. Alle übrigen hatten eine langjährige Anamnese. Die Diagnosen waren klinisch und biochemisch sicher gestellt.

Bei den 42 Kranken mit akuten bzw. chronischen Entzündungen wurden folgende Diagnosen gestellt ( bei Erkrankungen mehrerer Organsysteme ist das klinisch dominierende genannt; in Klammern die Zahl der Erkrankten ):

- Bronchopneumonie ( 23 )
- Cystopyelitis ( 8 )
- Perityphlitischer Abszeß ( 1 )
- Fremdkörperbedingte Ösophagitis ( 1 )
- Mastitis ( 1 )
- Beidseitige Unterarmphlegmone ( 1 )
- Osteomyelitis ( 1 )
- Strahlenproktitis,-cystitis, 8 Jahre nach Bestrahlung eines recidivfreien Portio-Carcinoms ( 1 )
- Superinfektion bei ausgedehnten Verbrennungen ( 1 )
- Wundinfektion nach großem chirurgischen Eingriff(1)
- Encephalomeningitis ( 1 )
- Bronchiektasen ( 1 )

Wie bereits oben erwähnt, handelte es sich hierbei größtenteils um Patienten aus dem Reanimationszentrum und um schwerste Infektionen, die im Anschluß an eine Schlafmittelintoxikation aufgetreten waren. In etwa 70 % der Fälle betrug die auf der Station bestimmte BKS mehr als 100 mm nach 2 Stunden.

Bei drei der 63 Patienten, die an einem Malignom litten, wurde histologisch ein Sarkom nachgewiesen ( 1 Hoden - mesotheliom, 1 Brustwandsarkom, 1 submandibuläres Retrothelsarkom ). Bei den übrigen 60 Patienten waren folgende Organe carcinomatös erkrankt:

- |                   |                         |
|-------------------|-------------------------|
| Uterus (11)       | Knochen (2)             |
| Mamma (9)         | Hoden (1)               |
| Magen (8)         | Haut, Melanoblastom (1) |
| Ovar (6)          | Haut,Vulva (1)          |
| Sigma + Colon (6) | Ösophagus (1)           |
| Pankreas (4)      | Gallenblase (1)         |
| Niere (3)         | Leber,primär (1)        |
| Rektum (2)        | Dünndarm-Carcinoid mit  |
| Bronchus (2)      | Metastasen(1)           |

28 mal lagen zum Zeitpunkt der Untersuchungen bereits Metastasierungen vor bzw. handelte es sich um ein Recidiv ( 8 ).

16 Kranke hatten operable Karzinome. 11 Patienten standen unter zytostatischer Therapie, 14 wurden Radium - oder Kobalt - bestrahlt ( davon 3 nach Palliativoperationen ) und 22 symptomatisch behandelt.

Es wurde nicht versucht, Patienten mit entzündlichen Komplikationen ihres Grundleidens zu eliminieren, da häufig genaue Aussagen hierzu unmöglich sind.

In der Gruppe "Hämoblastosen" befanden sich 6 Kranke mit einer Lymphogranulomatose, ein Patient litt an einer chronischen leukämischen Lymphadenose, ein weiterer an einem Morbus Waldenström mit gamma-M-Paraprotein - ämie.

Drei Patientinnen hatten schwere Schlafmittelintoxikationen nach Behandlung mit der Hämodialyse überstanden, als die Blutproben entnommen und untersucht wurden. Ähnlich wie bei den Patienten der Gruppe "Cor pulmonale" und den meisten der Gruppe "Alkoholabusus" waren die Ergebnisse überraschend, da die Patientinnen an schweren entzündlichen Komplikationen litten und man aufgrund der Arbeiten von RASSNER ( 1960 ), LINGEMANN ( 1962 ), MEINE ( 1962 ) und GERHARD ( 1962 ) niedrige Inkubationssenkungen erwarten durfte; die Inkubationssenkungen waren statt dessen hoch.

## Methoden

---

Auf Versuchsanordnungen von RUHENSTROTH-BAUER ( 1957 ) fußend, hat RASSNER ( 1960 ) Bestimmungen der von RUHENSTROTH-BAUER postulierten, senkungsfördernden Serumfaktoren S ("Sedimentin" bei RUHENSTROTH-BAUER ) und A ("Agglomerin"), durchgeführt.

Seine Ergebnisse ließen ihn an der Existenz dieser Faktoren zweifeln; er formulierte statt dessen eine "Hemmfaktortheorie", nach der ein hochsenkendes Plasma nicht reich an senkungsfördernden Faktoren ist, die bei Wärmebehandlung des Plasmas mehr oder weniger vernichtet werden. Vielmehr nahm er an, daß durch die Plasma-Inkubation ein senkungshemmender Stoff freigesetzt wird.- GROSS u. Mitarb. ( 1966 ) sprachen von der "Wärmestabilisierung" der BKS.

In unseren Untersuchungen folgten wir dem Vorgehen von GROSS und Mitarbeitern ( 1966 ):

Etwa um 8 Uhr wurden den nüchternen Patienten 20 ml Citratblut ( 4 ml 3,8 %iges Natriumcitrat, 16 ml Blut ) entnommen, und zwar i.a. aus einer Cubitalvene, in einigen Fällen aus der Arteria femoralis.

Das Citratblut wurde durch Zentrifugieren bei 3 000 Umdrehungen/Minute für 10 Minuten in Plasma und Blutzellen getrennt. Das abpipettierte Plasma wurde zu gleichen Teilen entweder für 4 Stunden in einem Wärmeschrank bei 36,5 - 37,5° C inkubiert oder in einen auf 4° C eingestellten Kühlschrank gestellt. Die Erythrozyten wurden dreimal mit 0,9 %iger NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem dritten Zentrifugieren wurde darauf geachtet, den gesamten Überstand zu entfernen, um so bei den verschiedenen Proben eine einheitliche Suspension "gepackter"

### Erythrozyten zu erhalten.

Die Erythrozyten wurden im Kühlschrank aufbewahrt. Sie wurden zusammen mit dem nicht inkubierten Plasma 20 Minuten vor Ende der Inkubation der zweiten Plasmahälfte der Raumtemperatur ausgesetzt.

Nun wurden pro Blutprobe 4 Senkungsansätze zusammengestellt:

- a) 0,7 ml inkubiertes Citratplasma  
    0,5 ml Konzentrat gewaschener Erythrozyten  
    0,3 ml 0,9 %ige NaCl-Lösung
- b) Wie oben, jedoch nichtinkubiertes Citratplasma

Der Zusatz von 0,9 %iger NaCl-Lösung geht auf die Versuche von RUHENSTROTH-BAUER zurück. GROSS u. Mitarb. benutzten diese Senkungsansätze.

Zwei weitere Ansätze c) und d) hatten folgende Zusammensetzung:

- c) 0,7 ml inkubiertes Citratplasma  
    0,7 ml Konzentrat gewaschener Erythrozyten
- d) Wie oben, jedoch nichtinkubiertes Citratplasma

Nach WESTERGREN ( 1924 ) wurden jeweils 4 Senkungen aufgezo- gen und nach 2 Stunden bei Zimmertemperatur abgelesen. Die Werte der Senkungen a) und c) lassen sich in Prozenten der dazugehörigen, NaCl-Lösung-freien Senkungen b) und d) ausdrücken. Diesen Prozentsatz nennen wir Inkubationssenkung.

Je niedriger die Bezugssenkung b) bzw. d) ist, desto geringer ist der durch die Hemmstoffbildung bedingte Rückgang der BKS und desto größer werden die Ablesefehler.

Wir haben wie GROSS u. Mitarb. nur die 20 mm 2 Stunden übersteigenden Werte erfaßt und mußten deshalb die Ergebnisse, die an 50 Blutproben mit 200 BKS gewonnen wurden, unberücksichtigt lassen, weil bei einem der beiden Senkungsansätze mit nichtinkubiertem Plasma der Zweistundenwert diese Grenze unterschritt.

Dieser willkürlich festgesetzte Grenzwert entspricht etwa einem Zweistundenwert von 30 mm in der Senkungstechnik nach WESTERGREN. Die Differenz ist überwiegend auf unterschiedliche Hämatokritwerte im primären Citratblut und nach Abschluß der methodisch notwendigen Arbeitsgänge mit Plasma und Erythrozyten, wie sie beschrieben wurden, zurückzuführen.

Die Hämatokritwerte von heparinisierten Blutproben unserer Patienten lagen zwischen etwa 30 und 50 % Blutkuchen. Nach Abtrennen des Plasmas, Waschen der Erythrozyten und Mischen der Senkungsansätze mit bzw. ohne 0,9 %igem NaCl-Zusatz wurden bei 10 Proben folgende Hämatokritwerte bestimmt:

- 1.) Mit Zusatz: im Mittel 33,8 %, Bereich 33 bis 35 %
- 2.) Ohne Zusatz: im Mittel 49,8 %, Bereich 49 bis 51 %.

Hatte ein Patient, der sich zum Beispiel seit Wochen im Zustand der Vita reducta befand, einen sehr niedrigen Hämatokritwert und einen Zweistundenwert der BKS nach WESTERGREN von z.B. 40 mm, so war es nicht selten, daß nach der Erhöhung des Hämatokritwertes auf etwa 50 % (s.o.) der Zweistunden-Senkungswert mit nichtinkubiertem Plasma bereits unter 20 mm lag; die Ergebnisse der 4 BKS-Bestimmungen dieser Blutprobe blieben dann unberücksichtigt.

Die Differenz der Senkungsgeschwindigkeit vor und nach Behandlung des Blutes, wie es die Methode vorschreibt,

ist zu einem kleinen Teil auch auf die Tatsache zurückzuführen, daß auch das als "nichtinkubiert" bezeichnete Plasma, bevor es von den Erythrozyten getrennt und in den Kühlschrank gekommen war, zusammen mit den Erythrozyten der in den Sommermonaten oft deutlich die ohnehin hohe Raumtemperatur übersteigenden Temperatur im Innern der elektrisch betriebenen Zentrifuge ausgesetzt wurde.

Zum dritten wurden im allgemeinen die Blutproben einen Tag nach Bestimmung der BKS nach WESTERGREN auf der Station abgenommen, selten lagen auch 2 bis 3 Tage dazwischen. In manchen Fällen mit hoher BKS nach WESTERGREN war offenbar nach einem bis drei Tagen die BKS spontan abgesunken.

Ein weiterer Faktor, der die Rate der nicht auswertbaren Ergebnisse relativ hoch erscheinen läßt, liegt in der Ungenauigkeit der WESTERGREN'schen Methode, wenn die Relation Natriumcitrat zu Blut nicht strikt eingehalten wird. Der Untersucher mußte sich bei der Auswahl der Patienten an den auf den Stationen routinemäßig bestimmten BKS-Werten orientieren.

WESTERGREN hat 1924 darauf aufmerksam gemacht, daß sich kleine Abweichungen vom korrekten Mischungsverhältnis auf die BKS stark auswirken, viel stärker als etwa Konzentrationsschwankungen des verwendeten Natriumcitrats. Das Mischungsverhältnis ließ sich in unseren Untersuchungen bei insgesamt 20 ml Citratblut genauer einhalten als bei Bestimmungen der BKS aus 2 ml Citratblut, wie es im stationären Betrieb üblich ist.

Auf diesen Punkt der Methodik wurde u.a. besonders deshalb genauer eingegangen, weil MEYER-BURG und HENNING (1967) bei dem Versuch, die von GROSS u. Mitarb. mit-

geteilten Ergebnisse zu reproduzieren, "allein durch den Zusatz von 0,9 %iger NaCl-Lösung" in vielen Fällen bereits einen starken Abfall der Senkungsgeschwindigkeit sahen, was sie an der Brauchbarkeit der gesamten Methode zweifeln ließ.

## Ergebnisse

---

Zunächst mußten drei Fragen beantwortet werden:

- 1.) Hat das Weglassen des Zusatzes von 0,9 %iger NaCl-Lösung einen einheitlich gerichteten Einfluß auf den Prozentsatz, der sich aus den Zweistundenwerten der Senkungsansätze ( a zu b; c zu d, siehe Seite 12) errechnen läßt? Ist der Unterschied statistisch signifikant?
- 2.) Welchen Einfluß hat das Alter der Patienten auf die Inkubationssenkung?
- 3.) Welchen Einfluß hat das Geschlecht der Patienten auf die Inkubationssenkung?

Für die Berechnungen wurden die Formeln benutzt, wie sie zur Prüfung der Signifikanz von Mittelwertdifferenzen üblich und u.a. in Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, Ausgabe 1955, S.35 niedergelegt sind. Die Zufallswahrscheinlichkeiten 2P der Studentverteilung wurden den Tabellen der gleichen Dokumentation, 6.Auflage, 1960, S. 32 ff. entnommen.

Zu 1.)

Der auf Seite 16 folgenden Tabelle 2 ist folgendes zu entnehmen: der Zusatz von 0,9 %iger NaCl-Lösung zu den beiden Senkungsansätzen mit inkubiertem und nichtinkubiertem Plasma führt prinzipiell zu einer höheren Suspensionsstabilität der Erythrozyten in inkubiertem Plasma,

also zu einer im Vergleich zur BKS mit nichtinkubiertem Plasma niedrigeren Senkungsgeschwindigkeit als in den Kontrollsenkungen, die ohne Zusatz von 0,9 %iger NaCl-Lösung angesetzt wurden. Errechnet man für die einzelnen Krankheitsgruppen die Mittelwerte ( $\bar{x}$  bzw.  $\bar{x}'$ ), so fällt auf, daß sie sich recht einheitlich, alle gleichgerichtet, wie etwa 1 : 2 verhalten.

Die Gruppen werden in der gleichen Reihenfolge wie in Tabelle 1 aufgeführt. Die drei Patientinnen, die sich einer Hämodialyse-Behandlung unterziehen mußten, sind in Tabelle 2 nicht enthalten; die bei ihnen erhobenen Befunde werden am Ende dieses Abschnittes erwähnt.

| Gruppe           | N    | mit 0,9%iger<br>NaCl-Lösung |         | ohne 0,9%ige<br>NaCl-Lösung |          | t     | 2P           |
|------------------|------|-----------------------------|---------|-----------------------------|----------|-------|--------------|
|                  |      | $\bar{x}$                   | $\pm s$ | $\bar{x}'$                  | $\pm s'$ |       |              |
| Rheumat.Arthrit. | 9    | 27,6                        | 13,7    | 68,8                        | 39,3     | 9,407 | <0,001       |
| Alkoholabusus    | 20   | 39,5                        | 14,8    | 66,3                        | 21,9     | 9,070 | <0,001       |
| Vita reducta     | 14   | 49,5                        | 31,8    | 78,5                        | 22,9     | 2,766 | 0,02 - 0,01  |
| Cor pulmonale    | 17   | 47,6                        | 19,7    | 82,3                        | 19,3     | 5,196 | <0,001       |
| Degen.Leberl.    | 21   | 30,9                        | 14,3    | 65,2                        | 29,7     | 4,775 | <0,001       |
| Entzündungen     | 42   | 7,0                         | 4,3     | 12,1                        | 10,7     | 2,854 | 0,01 - 0,005 |
| Malignome        | 63   | 31,0                        | 23,9    | 64,2                        | 30,7     | 6,781 | <0,001       |
| Hämoblastosen    | 8    | 44,5                        | 31,0    | 62,9                        | 38,4     | 1,051 | 0,4 - 0,3    |
| (Mal.+Hämobl.)   | ( 71 | 32,5                        | 24,9    | 64,2                        | 31,3     | 6,645 | <0,001 )     |
| Insgesamt        | 194  | 29,9                        | 23,7    | 56,0                        | 34,9     | 2,732 | 0,01 - 0,005 |

Tabelle 2: Prozentsätze ( arithmetische Mittel und Standardabweichungen ) der Inkubationssenkungen. Prüfquotienten der Student-Verteilung ( t ) und Irrtumswahrscheinlichkeiten ( 2P ) der Mittelwertdifferenzen.  
In der Rubrik 2P ist "- "als "> 2P>" zu lesen.

Bis auf die Gruppe "Hämoblastosen", die eine aus dem Rahmen fallende, hohe Standardabweichung zeigt, bei der sich die Werte  $\bar{x}$  und  $\bar{x}'$  nur im Verhältnis 1 : 1,5 gegenüberstehen und  $N = 8$  ist, sind die Mittelwertdifferenzen statistisch signifikant ( Schranke: 0,05 ).

Zu 2.)

Um die Frage zu klären, ob das Alter der Patienten Einfluß auf die Suspensionsstabilisierung der Erythrozyten durch Inkubation des Plasmas hat, mußten alle anderen Faktoren konstant sein. Es war also nicht zulässig, z.B. alle 197 Patienten als Grundgesamtheit zu betrachten, hätten sich doch gegensinnige, vom Grundleiden abhängige Einflüsse störend bemerkbar machen können.

Es wurden deshalb nur die beiden größten Einzelkollektive, nämlich die Patienten der Gruppen "Entzündungen" und "Malignome" untersucht.

Aus prinzipiellen statistischen Gründen wurden beide Gruppen nicht durch Bestimmung des Medianwertes in gleich große Untergruppen jüngerer und älterer Patienten, sondern nach Errechnung des arithmetischen mittleren Alters in ungleich große Untergruppen eingeteilt.

In der Gruppe der entzündlich Erkrankten liegt die Zufallswahrscheinlichkeit  $2P$  für die Mittelwertdifferenz mit Zusatz von 0,9 %iger NaCl-Lösung zu den Senkungsansätzen zwischen 0,30 und 0,20, ohne diesen Zusatz zwischen 0,95 und 0,90.

Die entsprechenden Werte für die Gruppe der Malignom-Träger lauten:  $0,70 > 2P > 0,60$  bzw.  $0,50 > 2P > 0,40$ .

In beiden untersuchten Gruppen ist also ein Einfluß des Alters der Patienten auf die Steigerung der Suspensionsstabilität der Erythrozyten durch Inkubation des Plasmas statistisch nicht nachweisbar. Die Zufallswahrscheinlichkeiten liegen zum Teil von der Signifikanzschranke sehr weit entfernt.

Einzelheiten sind der Tabelle 3 ( S.19 ) zu entnehmen.

Zu 3.)

Die beiden größten Kollektive, die Patienten der Gruppen "Entzündungen" und "Malignome", werden ebenfalls herangezogen, um den eventuellen Einfluß des Geschlechts der Patienten auf die durch Inkubation des Plasmas zu erzielende Steigerung der Suspensionsstabilität der Erythrozyten zu untersuchen.

In der Tabelle 4 ( S.20 ) werden wie zuvor die Prozentsätze angegeben, die das Verhältnis der BKS mit inkubiertem Plasma zu jenen mit nichtinkubiertem Plasma darstellen ( Inkubationssenkung ).

Für die Gruppe der entzündlich Erkrankten läßt sich ein Einfluß des Geschlechts auf die inkubationsbedingte Suspensionsstabilisierung der Erythrozyten nicht nachweisen.

Für die Gruppe der Malignom-Träger trifft dies nur zu, wenn den Senkungsansätzen keine 0,9 %ige NaCl-Lösung zugesetzt wird.

A.) Gruppe der entzündlich Erkrankten

N = 42, Alter:  $47,4 \pm 19,7$  Jahre

Jüngere Patienten (unter 47,4 J.): N = 19,  $28,2 \pm 10,7$  J.

Ältere Patienten (über 47,4 J.): N = 23,  $63,3 \pm 6,9$  J.

| Senkungs-<br>ansatz         | Jüngere Pat. |           |         | Ältere Pat. |           |           | t    | 2P        |
|-----------------------------|--------------|-----------|---------|-------------|-----------|-----------|------|-----------|
|                             | N            | $\bar{x}$ | $\pm s$ | N           | $\bar{x}$ | $\pm s$   |      |           |
| mit 0,9%iger<br>NaCl-Lösung | 19           | 7,8       | 4,1     | 23          | 6,3       | 4,4       | 1,14 | 0,30-0,20 |
| ohne 0,9%ige<br>NaCl-Lösung | 19           | 12,3      | 8,9     | 23          | 11,9      | 12,1<br>§ | 0,09 | 0,95-0,90 |

B.) Gruppe der Malignom-Träger

N = 63, Alter:  $59,6 \pm 12,5$  Jahre

Jüngere Patienten (unter 59,6 J.): N = 25,  $46,6 \pm 2,3$  J.

Ältere Patienten (über 59,6 J.): N = 38,  $68,2 \pm 4,7$  J.

| Senkungs-<br>ansatz         | Jüngere Pat. |           |         | Ältere Pat. |           |         | t     | 2P        |
|-----------------------------|--------------|-----------|---------|-------------|-----------|---------|-------|-----------|
|                             | N            | $\bar{x}$ | $\pm s$ | N           | $\bar{x}$ | $\pm s$ |       |           |
| mit 0,9%iger<br>NaCl-Lösung | 25           | 29,5      | 21,4    | 33          | 31,0      | 25,0    | 0,000 | 0,70-0,60 |
| ohne 0,9%ige<br>NaCl-Lösung | 25           | 66,0      | 27,5    | 38          | 31,7      | 32,7    | 0,791 | 0,50-0,40 |

Tabelle 3: Einfluß des Alters auf die Inkubationssenkung.-

Da es sich bei den genannten arithmetischen Mittelwerten  $\bar{x}$  und den Standardabweichungen um Prozentsätze handelt, die gegen Null begrenzt sind, herrscht in dem Null-nahen Bereich möglicherweise eine Links-Asymmetrie der Verteilung, was erklärt, daß bei den mit "§" gekennzeichneten Kranken der Gruppe A.) die Subtraktion der Standardabweichung vom arithmetischen Mittelwert einen negativen Wert ergibt.

A.) Gruppe der entzündlich Erkrankten

|                                                    | Frauen |           |         | Männer |           |         | t     | 2P        |
|----------------------------------------------------|--------|-----------|---------|--------|-----------|---------|-------|-----------|
|                                                    | N      | $\bar{x}$ | $\pm s$ | N      | $\bar{x}$ | $\pm s$ |       |           |
| Senkungs-<br>ansatz<br>mit 0,9%iger<br>NaCl-Lösung | 29     | 6,9       | 3,9     | 13     | 7,2       | 5,3     | 0,215 | 0,90-0,30 |
| ohne 0,9%ige<br>NaCl-Lösung                        | 29     | 11,3      | 10,7    | 13     | 13,9      | 10,8    | 0,650 | 0,60-0,50 |

B.) Gruppe der Malignom-Träger

|                                                    | Frauen |           |         | Männer |           |         | t     | 2P        |
|----------------------------------------------------|--------|-----------|---------|--------|-----------|---------|-------|-----------|
|                                                    | N      | $\bar{x}$ | $\pm s$ | N      | $\bar{x}$ | $\pm s$ |       |           |
| Senkungs-<br>ansatz<br>mit 0,9%iger<br>NaCl-Lösung | 37     | 25,1      | 17,4    | 26     | 39,4      | 29,2    | 2,441 | 0,02-0,01 |
| ohne 0,9%ige<br>NaCl-Lösung                        | 37     | 61,4      | 32,0    | 26     | 68,1      | 28,9    | 0,857 | 0,40-0,30 |

Tabelle 4: Einfluß des Geschlechts auf die Inkubationssenkung

Unter den weiblichen Krebskranken befanden sich jedoch nur 5 Patienten mit operablen Tumoren. Von 11 Kranken mit Uterus-Carcinomen ( 6 im Stadium II Steinthal, 5 im Stadium III/IV ) waren 10 inoperabel. 4 mal handelte es sich um ein Recidiv, in 2 Fällen lagen Fernmetastasen vor. Es ist sehr wahrscheinlich, daß diese Kranken an starken entzündlichen Begleitreaktionen, z.B. Harnwegsinfekten, Entzündungen des Darmtraktes im Rahmen der Bestrahlungstherapie und/oder der intestinalen Metastasierung, an Bronchitiden bei fortgeschrittener Kachexie usw. litten. 12 Patientinnen wurden Radium- oder Kobalt-bestrahlt, als die Untersuchungen vorgenommen wurden. 10 weitere Frauen wurden cytostatisch behandelt.

Von den 26 männlichen Tumorträgern hatten dagegen nur 13 Metastasen ihres Primärtumors, die übrigen wurden operiert.

Es darf vermutet werden, daß der Geschlechtseinfluß auf das Ergebnis der BKS mit inkubiertem Plasma bei Zusatz von 0,9 %iger NaCl-Lösung nur vorgetäuscht wird und daß der niedrige 2P-Wert bei Gegenüberstellung der tumortragenden Frauen und Männer auf die entzündlichen Komplikationen der untersuchten, schwerstkranken Karzinom-Patientinnen zurückzuführen ist.

Eine echte Beeinflußbarkeit der BKS durch das Geschlecht hätte sich bei allen vier Signifikanzrechnungen niederschlagen müssen.

#### Zusammenfassung:

Aus den vorgelegten Befunden ergibt sich, daß sich eine Beeinflussung der durch Inkubation des Plasmas herbeizuführenden Steigerung der Suspensionsstabilität der Erythrozyten durch Alter und Geschlecht der Patienten nicht nachweisen läßt.

Senkungsansätze ohne bzw. mit Zusatz von NaCl-Lösung führen dagegen zu signifikant differierenden Veränderungen der Suspensionsstabilität.

Diese Feststellung leitet zu der Frage über, ob durch die geringe Abwandlung der Methode deren Effektivität leidet oder gesteigert werden kann.

#### Vergleich der Krankheitsgruppen

---

Aus den arithmetischen Mitteln der 9 Gruppen und deren Standardabweichungen lassen sich durch paarweise Kombination 72 Irrtumswahrscheinlichkeiten für die Mittelwertdifferenzen errechnen.

Betrachtet man die in Tabelle 2 auf Seite 16 angegebenen Werte, so läßt sich bereits abschätzen, daß signifikante Mittelwertdifferenzen zwischen der Gruppe "Entzündungen" und allen übrigen Gruppen bestehen, was die Berechnung bestätigt. Sporadisch kommen auch in anderen Krankheitsgruppen-Kombinationen signifikante Mittelwertdifferenzen vor, sie lassen jedoch keine Gesetzmäßigkeit erkennen.

Die Werte der Prüfquotienten  $t$  der Student-Verteilungen und der Irrtumswahrscheinlichkeiten  $2P$  für die 8 Gruppen, die mit jener der "Entzündungen" verglichen wurden, sind der folgenden Tabelle 5 zu entnehmen.

| Gruppe    | verglichen mit<br>der Gruppe<br>(Freiheitsgrad): | n   | Senkungsansätze             |                     |                             |         |
|-----------|--------------------------------------------------|-----|-----------------------------|---------------------|-----------------------------|---------|
|           |                                                  |     | mit 0,9%iger<br>NaCl-Lösung |                     | ohne 0,9%ige<br>NaCl-Lösung |         |
|           |                                                  |     | t                           | 2P                  | t                           | 2P      |
| Entzündg. | Rheum. Arthritis                                 | 49  | 8,22                        | < 0,001             | 8,30                        | < 0,001 |
|           | Alkoholabusus                                    | 60  | 13,21                       | < 0,001             | 13,19                       | < 0,001 |
|           | Vita reducta                                     | 54  | 8,59                        | < 0,001             | 14,79                       | < 0,001 |
|           | Cor pulmonale                                    | 57  | 12,76                       | < 0,001             | 17,91                       | < 0,001 |
|           | Degen. Leberl.                                   | 61  | 3,19                        | { 0,005-<br>0,001 * | 10,40                       | < 0,001 |
|           | Hämoplastosen                                    | 48  | 9,71                        | < 0,001             | 7,46                        | < 0,001 |
|           | Malignome                                        | 103 | 6,42                        | < 0,001             | 10,57                       | < 0,001 |
|           | Mal. + Hämobl.                                   | 111 | 6,57                        | < 0,001             | 10,38                       | < 0,001 |
|           |                                                  |     |                             |                     |                             |         |
|           |                                                  |     |                             |                     |                             |         |

Tabelle 5: Vergleich der Gruppe "Entzündungen" mit den übrigen Krankheitsgruppen.

\* "-" bedeutet "> 2P > "

Einmal sinkt der t-Wert von 9,71 auf 7,46, zweimal bleiben die t-Werte fast identisch, fünfmal kommt es zu einer deutlichen Steigerung der t-Werte; insbesondere trifft dies für den Vergleich zwischen dem Kollektiv der entzündlich Erkrankten mit dem der Malignom-Träger zu. Hier steigt der t-Wert von 6,42 auf 10,57 an, wobei die Irrtumswahrscheinlichkeit jeweils unter 0,001 liegt.

Die methodische Variante, dem Senkungsansatz keine 0,9 %ige NaCl-Lösung hinzuzufügen, wirkt sich also auf die Unterscheidbarkeit dieser Kollektive günstig aus.

Die zweite Aussage, die sich aufgrund des Vergleichs der übrigen Krankheitsgruppen (ausschließlich der "Entzündungen") treffen läßt, lautet:

Die Kollektive der Patienten-Gruppen "Rheumatoide Arthritis", "Alkoholabusus", "Vita reducta", "Cor pulmonale", "Degenerative Lebererkrankungen", "Malignome" lassen sich nur ausnahmsweise voneinander unterscheiden.

In der Tabelle 6 (S.25) ist eingetragen, ob die Irrtumswahrscheinlichkeiten gleich bzw. kleiner als 0,05 (=signifikant = s) sind. Die genauen Werte der Irrtumswahrscheinlichkeiten sind in einer Aufstellung im Anhang zu finden.

Wegen der sich breit überschneidenden Standardabweichungen der genannten Kollektive ist die Zuordnung eines Einzelwertes zu einem der Kollektive unmöglich! Die Irrtumswahrscheinlichkeiten liegen oft bei 90 %.

Bisher wurden die Patienten der einzelnen Krankheitsgruppen als Kollektive betrachtet, indem ihre arithmetischen Mittel und Standardabweichungen verglichen wurden.

|                          | A        | B        | C        | D        | E | F        | G | F+G |
|--------------------------|----------|----------|----------|----------|---|----------|---|-----|
| A Rheumatoide Arthritis  | -        |          |          |          |   |          |   |     |
|                          | -        |          |          |          |   |          |   |     |
| B Alkoholabusus          | <u>s</u> | -        |          |          |   |          |   |     |
|                          | n        | -        |          |          |   |          |   |     |
| C Vita reducta           | n        | n        | -        |          |   |          |   |     |
|                          | n        | n        | -        |          |   |          |   |     |
| D Cor pulmonale          | <u>s</u> | n        | n        | -        |   |          |   |     |
|                          | n        | <u>s</u> | n        | -        |   |          |   |     |
| E Degen. Lebererkrankgn. | n        | n        | <u>s</u> | <u>s</u> | - |          |   |     |
|                          | n        | n        | <u>s</u> | n        | - |          |   |     |
| F Systemerkrankungen     | n        | n        | n        | n        | n | -        |   |     |
|                          | n        | n        | n        | n        | n | -        |   |     |
| G Malignome              | n        | n        | <u>s</u> | n        | n | <u>s</u> | - |     |
|                          | n        | <u>s</u> | n        | <u>s</u> | n | n        | - |     |
| F + G                    | n        | n        | <u>s</u> | <u>s</u> | n | n        | n | -   |
|                          | n        | n        | n        | <u>s</u> | n | n        | n | -   |

Tabelle 6: Signifikanz (s) und Nichtsignifikanz (n) der Mittelwertsdifferenzen der Inkubationssenkungen der Kollektive A bis G.  
Obere Zeile: mit 0,9 %iger NaCl-Lösung zum Senkungsansatz.  
Untere Zeile: ohne diesen Zusatz

Es lassen sich selbstverständlich echte Mittelwertdifferenzen zweier Kollektive immer statistisch beurteilen, wenn nur die Anzahl der Stichproben groß genug ist. Männer sind z.B. statistisch signifikant größer als Frauen. Die Zuordnung eines Einzelwertes, der an einem bestimmten Individuum erhoben wurde, zu einem der beiden Kollektive gelingt dagegen nur mit einer von Fall zu Fall wechselnden Wahrscheinlichkeit, die von der Größe der Mittelwertdifferenz und den Standardabweichungen der Kollektive sowie von der Lage des Einzelwertes auf der Kurve der Wahrscheinlichkeitsdichte der Kollektive abhängig ist.

Ein 163 cm großes Individuum wird mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit weiblich sein, mit einer zweiten, hier geringeren Wahrscheinlichkeit aber vielleicht männlich sein. Diese zweite ist die Überschreitungs- und damit die Irrtumswahrscheinlichkeit für den Einzelwert 163 cm.

Es existiert ein "Grenzwert", für den die Wahrscheinlichkeit seiner Zugehörigkeit zu dem einen oder zu dem anderen Kollektiv gleich groß ist. Dieser Wert kann bei bekannten Normal- oder Student-Verteilungen berechnet werden.

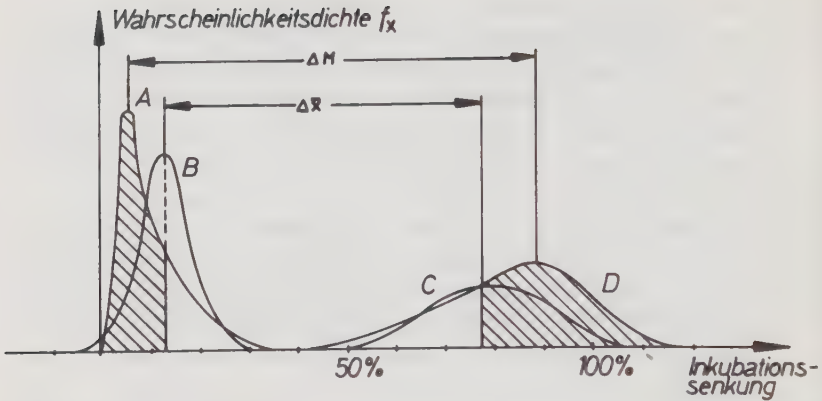
Auf unsere Untersuchungen bezogen heißt das: zwar unterscheiden sich statistisch signifikant die Kollektive der entzündlich und tumorös Kranken voneinander, damit ist aber noch keine Aussage darüber getroffen, wo der Grenzwert liegt und mit welcher Wahrscheinlichkeit er sowohl dem einen wie dem anderen Kollektiv zugehört. Ist diese Wahrscheinlichkeit hoch, so ist die gesamte Methode des BKS-Vergleichs mit inkubiertem und nichtinkubiertem Plasma für die Zuordnung eines Einzelwertes, der bei einem bestimmten Patienten erhoben wurde, zu einem der beiden Kollektive "Entzündungen" oder "Malignom" ungeeignet.

Leider läßt sich in unserem Fall dieser Grenzwert nicht berechnen. Wie bereits in der Anmerkung zu Tabelle 3 erwähnt, handelt es sich vermutlich bei den untersuchten Kollektiven in der Mehrzahl um links-asymmetrische, durch den Prozentsatz "Null" begrenzte Verteilungen; einige Kollektive mit hohem arithmetischem Mittelwert und breiter Standardabweichung mögen leicht rechts-asymmetrisch sein. Die obere Grenze der prozentualen Inkubationssenkung liegt theoretisch wie praktisch bei 125 %.

Die Student-Verteilung ist symmetrisch. Bedeutet die nicht sicher auszuschließende Asymmetrie unserer Verteilungen, daß alle bisherigen Aussagen zur Signifikanz von Mittelwertdifferenzen falsch waren? Nach Rangieren der Einzelwerte der Kollektive "Entzündungen" und "Malignome" läßt sich mit Hilfe des weniger mächtigen, aber von der Form der Verteilungen unabhängigen Wilcoxon-Testes zeigen, daß die Kollektive mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 99,95 % nicht-identisch sind, so daß mit gleicher Wahrscheinlichkeit auch Mittelwertdifferenzen bestehen. Die Prüfquoten  $c$  ( mit und ohne 0,9 %ige NaCl-Lösung ) betragen 10,75 bzw. 11,26 . Formeln siehe Anhang.

Eine exakte mathematische Beschreibung der Verteilungen wäre nur bei sehr hoher Fallzahl möglich gewesen, wobei mit Sicherheit nur eine minimale Änderung der Werte für die Signifikanz der Mittelwertdifferenzen und möglicherweise eine geringe Verschiebung des "Grenzwertes" eingetreten wären.

Nimmt man eine links-asymmetrische Verteilung des Kollektivs der entzündlich Kranken und eine geringe Rechts-Asymmetrie der Verteilung der Malignom-Träger an, so liegen die arithmetischen Mittelwerte näher beieinander als die Gipfel der Wahrscheinlichkeitsdichte-Kurven, also deren Modus-Werte. Möglicherweise liegen mehr Einzelwerte der Verteilungen außerhalb ("links" und rechts") der arithmetischen Mittelwerte, als dies durch die Irrtumswahrscheinlichkeit 2P im Student-Test angezeigt wird. In folgendem Schema sind diese Zusammenhänge dargestellt.



$\Delta \bar{x}$  = Differenz der arithmetischen Mittelwerte der (symmetrischen) Student-verteilten Kurven B und C.

$\Delta M$  = Differenz der Moduswerte der linksasymmetrischen Kurve A und der rechtsasymmetrischen Kurve D.

Der Grenzwert der prozentualen Inkubationssenkung, der unsere Kollektive entzündlich und tumorös Erkrankter mit geringster Wahrscheinlichkeitsdichte und geringster, für beide Kollektive identischer Überschreitungs-(=Irrtums-)Wahrscheinlichkeit trennt, kann mit ausreichender Genauigkeit auf zweierlei Art geschätzt werden:

1.) Die individuellen Inkubationssenkungs-Werte der Kollektive "Entzündungen" und "Malignome" - mit und ohne Zusatz von 0,9 %iger NaCl-Lösung zum Senkungsansatz - werden auf einer Skala aufgetragen. Durch Abzählen läßt sich der Grenzwert festlegen, der gegen das positive Skalenende von den (bezogen auf das Gesamtkollektiv) wenigsten Inkubationssenkungswerten des Kollektivs "Entzündungen"

und gegen Null ebenfalls von den wenigsten Inkubationssenkungswerten des Kollektivs "Malignome" überschritten wird. Der auf diese Weise festgelegte Grenzwert liegt

- a) bei Senkungsansätzen mit 0,9 %iger NaCl-Lösung bei 10 %. Überschreitungs-(=Irrtums-) Wahrscheinlichkeit: etwa 20 %.

(Entzündlich Erkrankte: 9 von 42 = 21,4 %,  
Malignom-Träger : 11 von 63 = 17,4 % )

- b) bei Senkungsansätzen ohne 0,9 %ige NaCl-Lösung bei 26 %. Überschreitungs-(=Irrtums-) Wahrscheinlichkeit: etwa 8 %.

(Entzündlich Erkrankte: 3 von 42 = 7,1 %,  
Malignom-Träger : 6 von 63 = 9,5 % ).

Daß der Zusatz von 0,9 %iger NaCl-Lösung zu statistisch signifikanten Inkubationssenkungs-Differenzen führt, war bereits oben gezeigt worden und braucht hier anhand der Überschreitungswahrscheinlichkeiten nicht wiederholt zu werden.

2.) Bei dem Stichprobenumfang von 42 bzw. 63 sind die Kurven der Wahrscheinlichkeitsdichte für normalverteilte und Student-verteilte Kollektive praktisch identisch. Für die Normalverteilung existieren genaue Tabellen der Wahrscheinlichkeitsdichte, nicht jedoch für die Student-Verteilungen der Umfänge 42 bzw. 63, die gering differieren. Für die Festlegung des Inkubationssenkungs-Grenzwertes darf man die beiden Kurven, ohne einen nennenswerten Fehler zu machen, mit jener der Normalverteilung gleichsetzen.

Behält man weiter den Fehler im Auge, der möglicherweise darin liegt, daß man symmetrische Verteilungen unterstellt, so kann man für die vier arithmetischen Mittelwerte der Inkubationssenkungen und ihre Standardabweichungen, die sich für die Kollektive "Entzündungen" und

"Malignome" - mit und ohne Zusatz von NaCl-Lösung - errechnen ließen, die auf Seite 30a aufgezeichneten Kurven der Wahrscheinlichkeitsdichte konstruieren. In der Wahl des Maßstabes der Wahrscheinlichkeitsdichte  $f_x$  (Ordinate) ist man frei. Das Kollektiv mit der kleinsten Standardabweichung ergibt die schlankste Wahrscheinlichkeitsdichte-Kurve. Es handelt sich um das Kollektiv "Entzündungen" mit 0,9 %iger NaCl-Lösung zum Senkungsansatz:  $7,0 \pm 4,3$  %. Setzt man diese Standardabweichung gleich 1, so kann man die Wahrscheinlichkeitsdichte-Werte den Tabellen zur Normalverteilung entnehmen. Diese Dichte beträgt für den Mittelwert 0,398, für die Standardabweichung (1 s) 0,242, für die doppelte Standardabweichung 0,053 usw. Berücksichtigt man, daß das Produkt aus Wahrscheinlichkeitsdichte und x-fachem Wert der Standardabweichung immer gleich ist, so kann man leicht die übrigen drei Dichte-Kurven ermitteln. Ein Kollektiv mit der Standardabweichung 8,6 (Verdoppelung der Standardabweichung des Ausgangskollektivs mit der Standardabweichung 4,3, s.o.) hätte also im Punkt des arithmetischen Mittels eine Wahrscheinlichkeitsdichte von  $0,398:2 = 0,199$ , im Punkt der einfachen Standardabweichung die Wahrscheinlichkeitsdichte  $0,242:2 = 1,121$  usw.

Unterhalb der Kurven sind die Ergebnisse der Einzelbestimmungen der Inkubationssenkungen als Punkte für die entzündlich Erkrankten und als Kreise für die Malignom-Träger eingetragen. Die durch Abzählen ermittelten Grenzwerte sind durch Pfeile markiert.

Im Interesse der Übersichtlichkeit sind nur die Kurvenintegrale für den Grenzwert 26 %, der für die Senkungsansätze ohne 0,9 %ige NaCl-Lösung gilt, als schraffierte Flächen der Kurven II ("Entzündungen") und IV ("Malignome") wiedergegeben. Sie stellen die Überschreitungswahrschein-

Wahrscheinlichkeitsdichte  $f_x$

# Wahrscheinlichkeitsdichte – Kurven der vier Kollektive

I: 70 ± 4,3 (Entzündlich Erkrankte, mit 0,9% iger NaCl-Lösung)

" " " " " " " " " " " "

| III: 310±239 (Tumorös | Erkrankte, mit " | " | " | " | " |
|-----------------------|------------------|---|---|---|---|
|                       |                  |   |   |   |   |

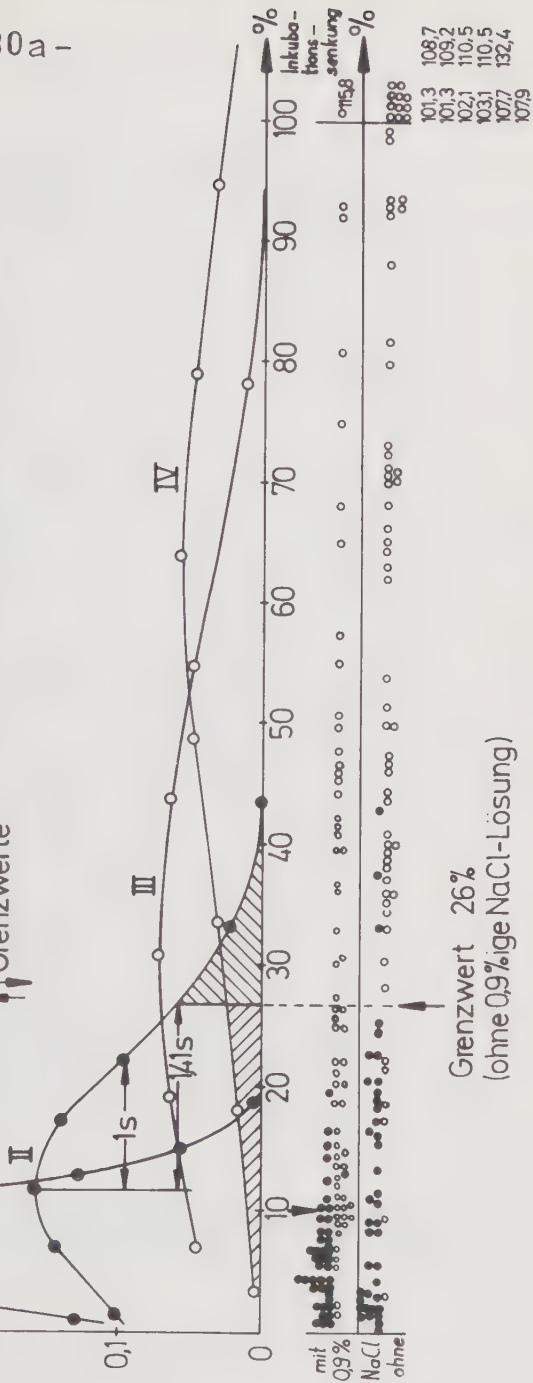
IV: 642 + 309 ( ) 606 - 279 : IV

- Entzündlich Erkrankte

- o Tumorös Erkrankte

## !! Grenzwerte

flächengleiche  
Kurvenintegrale



Grenzwert 26%  
(ohne 0,9%ige NaCl-Lösung)

lichkeiten = Irrtumswahrscheinlichkeiten der Verteilungen dies - und jenseits des Punktes 26 % dar. Planimetrisch ist das linke, Null-nähere Kurvenintegral um 10 % größer als das zweite Integral. Bei einem Grenzwert von 25,5 % sind die Integrale etwa gleichgroß. Abzählmethode und graphische Darstellung ergeben also gute Übereinstimmung bei der Festlegung des Grenzwertes.

In Kurve II beträgt die Distanz zwischen arithmetischem Mittel und 1s 10,7 ( Standardabweichung ) mal 0,25 cm ( Maßstabsfaktor ) = 2,68 cm. Die Distanz zwischen arithmetischem Mittel und dem Grenzwert ( 26 % ) beträgt 3,8 cm; das entspricht 1,41 s. Für die Abweichung vom arithmetischen Mittel von 1,41 s ist in Tabellen zur Normalverteilung ( z.B. Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, 6.Aufl., 1960, S.28 ) ein Integral von 0,921 abzulesen, das von minus Unendlich bis + 1,41 s reicht. Dies entspricht 92 % des gesamten Integrals. Jenseits von 1,41 s = 26 % Inkubationssenkung bleiben also noch 8 % des Gesamtintegrals der Verteilung. Im Abzählverfahren ( S.29 ) war für das Kollektiv der entzündlich Erkrankten bei einem Grenzwert von 26 % eine Überschreitungs-(=Irrtums-) Wahrscheinlichkeit von 7,1 % ermittelt worden.

Der gleiche Gang für Kurve IV ergibt: 1 s = 7,73 cm. Distanz zwischen arithmetischem Mittel und Grenzwert bei 26 %: 9,4 cm = 1,21 s = Integral 0,887 = 89 %. Unterhalb von 1,21 s = 26 % Inkubationssenkung bleiben also 11 % des Gesamtintegrals. Im Abzählverfahren ( S.29 ) war für das Kollektiv der Malignom-Träger bei einem Grenzwert der Inkubationssenkung von 26 % eine Überschreitungs-(=Irrtums-) Wahrscheinlichkeit von 9,5 % ermittelt worden.

Die geringen Abweichungen der Überschreitungswahrscheinlichkeiten bei der Abzählmethode ( 7,1 bzw. 9,5 % ) und

bei der graphischen Methode ( 8 bzw. 11 % ) sowie die Planimetrie der Kurvenintegrale dies- und jenseits des Grenzwertes zeigen, daß dieser Wert ( 26 % Inkubationssenkung ) vielleicht um etwa 0,5 % zu hoch liegt.

Abzählmethode und graphische Methode stehen in guter Übereinstimmung. Der Fehler, der durch Unterstellung symmetrischer Verteilungen gemacht wurde, scheint danach tatsächlich nicht sehr erheblich zu sein.

#### Zusammenfassung der Ergebnisse:

42 an schweren Entzündungen verschiedener Organsysteme leidende Patienten ließen sich von 63 Karzinom- bzw. Sarkom-Kranken unterscheiden, indem die 2-Stundenwerte einer mit 4 Stunden inkubiertem Plasma angesetzten BKS mit denen verglichen wurden, die mit nichtinkubiertem Plasma erhalten wurden. Man nutzt dabei die unterschiedliche Beeinflußbarkeit der Erythrozyten-Suspensionsstabilität durch bestimmte, in Wärme entstehende Plasmafaktoren bei entzündlich Erkrankten und Malignom-Trägern aus. Bei Zusatz von 0,9 %iger NaCl-Lösung zum Senkungsansatz ergibt sich ein Grenzwert der Inkubationssenkung von 10 %; unterhalb dieses Wertes befinden sich etwa 80 % aller Inkubationssenkungen bei entzündlich Erkrankten, oberhalb davon ebenfalls etwa 80 % aller Inkubationssenkungen bei Malignom-Trägern.

Läßt man 0,9 %ige NaCl-Lösung im Senkungsansatz weg, so kommt es unabhängig von Alter und Geschlecht der Patienten zu Veränderungen der Inkubationssenkungswerte, die den Grenzwert der Inkubationssenkung auf etwa 26 % erhöhen. Die Sicherheit der Zuordnung eines individuellen Ergebnisses in die Gruppe der entzündlich Erkrankten oder die der Malignom-Träger steigt gleichzeitig an: unterhalb von 26 % Inkubationssenkung befinden sich etwa 92 % aller

Inkubationssenkungen bei entzündlich Erkrankten, oberhalb davon etwa 90 % aller Inkubationssenkungen bei Malignom-Trägern. Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist damit von etwa 20 % auf etwa 10 % gefallen.

Wesentlich eingeschränkt wird die Bedeutung dieser Ergebnisse dadurch, daß sich weitere 89 Patienten von den Malignom-Trägern zwar gelegentlich als Kollektiv, nicht aber im Einzelfall unterscheiden ließen. Diese Patienten waren in folgende Krankheitsgruppen gegliedert: Rheumatoide Arthritis ( 9 ), Alkoholabusus ( 20 ), Vita`reducta ( 14 ), Cor pulmonale ( 17 ), degenerative Leberleiden ( 21 ) Hämoblastosen ( 8 ).

Abschließend sollen noch die Ergebnisse mitgeteilt werden, die bei drei Patientinnen erhoben wurden, die wegen suicidalen, schwerer Schlafmittelintoxikationen einer Hämodialyse-Behandlung zugeführt worden waren. Alle drei litten an ausgedehnten, entzündlichen Prozessen der Atemwege; eine Patientin zeigte außerdem eine abszedierende Entzündung am rechten Unterarm, an dem die Präparation der Arteria radialis stattgefunden hatte. Die Untersuchungen wurden durchgeführt in der Erwartung, daß es nach Inkubation des Plasmas zu einem starken Rückgang der BKS kommen würde. Diese Erwartung wurde nicht bestätigt: am zweiten Tag nach Hämodialyse wurde bei der Patientin U.L. eine Inkubationssenkung von 108,8 % gemessen; am vierten Tag nach Hämodialyse bei der Patientin I.G. 80,0 %, am achten bei der Patientin F.F. 22,7 %, am 18.Tag schließlich bei derselben Patientin eine Inkubationssenkung von 13,9 %.

|                     |                                                   |                                 |                                           |         |
|---------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------|---------|
| Patient             | U.L.                                              | I.G.                            | F.F.                                      |         |
| Aufn.Nr.            | 7014/67                                           | 12111/67                        | 10029/68                                  |         |
| Alter               | 54 J.                                             | 18 J.                           | 47 J.                                     |         |
| Geschlecht          | weibl.                                            | weibl.                          | weibl.                                    |         |
| Intoxikation        | 40 Doriden <sup>R</sup><br>16 Evipan <sup>R</sup> | 70 Stauco-<br>dorm <sup>R</sup> | 40 Rebuso <sup>R</sup>                    |         |
| Entzündl. Erkrankg. | Bronchopneu-<br>monie bds.                        | Sepsis, Br.-<br>pneum.re.       | Bronchopneu-<br>monie li.<br>infiz. Shunt |         |
| Hämodialysen<br>am  | 20.<br>22.6.67                                    | 24.<br>25.10.67                 | 8.<br>9.8.68                              |         |
| Auf Station:        |                                                   |                                 |                                           |         |
| BKS (2 Std.Wert)    | 144                                               | 49                              | 130                                       | 104     |
| Hämatokrit          | 18%                                               | 44%                             | 38%                                       | 42%     |
| Datum               | 24.6.67                                           | 26.10.67                        | 13.8.68                                   | 27.8.68 |

---

|                                  |                    |       |      |      |
|----------------------------------|--------------------|-------|------|------|
|                                  | 0,9%ige NaCl-Lösg. |       |      |      |
| Eigene Bestimmg.                 | mit                | ohne  | mit  | ohne |
| BKS (2 Std-Wert)                 | 35                 | 34    | 70   | 55   |
| Inkubationssenk.                 | 28                 | 37    | 25   | 44   |
| In Prozent d.BKS                 | 80,0               | 108,8 | 35,7 | 80,0 |
| Tage nach letzter<br>Hämodialyse | 2                  |       | 4    |      |
|                                  |                    |       | 8    | 18   |

In der Diskussion soll auf diese Ergebnisse kurz eingegangen werden.

## Diskussion

FAHRAEUS hat 1921 seine Beobachtungen über die Beeinflussbarkeit der Suspensionsstabilität des Blutes u.a. durch Wärme veröffentlicht. Er verwendete Pferdeblut, das in 280 mm hohen, 7 mm weiten Röhrchen nach 30 Minuten eine Senkungsgeschwindigkeit von etwa 130 mm aufweist. Stehenlassen des Blutes bei Raumtemperatur verändert die BKS nicht, vielmehr setzt eine Hemmung der BKS erst bei Inkubation des Serums, Plasmas oder der Erythrozyten bei etwa 30° Celsius ein. Bei etwa 42°C überschreitet diese Hemmwirkung einen Gipfelpunkt.

Aufgrund der starken Suspensionsstabilitäts-Änderungen gerade im Bereich der Körpertemperatur hielt FAHRAEUS eine Fermentwirkung für möglich.

FAHRAEUS beobachtete außerdem, daß das Schütteln des Plasmas oder Serums während der Inkubation die Hemmwirkung stark vermindere, wenn die Inkubation nicht über etwa 6 Stunden ausgedehnt werde. Dies treffe auch auf Vollblut zu. Schütteln der isolierten Erythrozyten während deren Inkubation verhindere jedoch nicht, daß die Zellen während der Inkubation suspensionsstabiler werden. Sie verändern ihre Form im Sinne einer Sphärozytose und werden unfähig, Geldrollen zu bilden. Dieser Effekt ist bei 40°C Inkubationstemperatur am deutlichsten.

FAHRAEUS versuchte, die Wirkung des inkubierten Plasmas mit einer Herabsetzung der Oberflächenladung der im Plasma suspendierten Erythrozyten zu erklären. Bei Kranken sei die Aggregatbildung am Nagelbett mikroskopisch als "körnige Strömung" - heute "sludge phenomenon" genannt - zu beobachten.

GAWRILOW ( 1928 ) hatte bei Katzen festgestellt, daß die BKS mit Blut aus der Vena jugularis höher sei als die mit Blut aus den Venen des unteren Hohlvenensystems, insbesondere aus der Vena lienalis.

BERGENHEM und FAHRAEUS ( 1936 ) zitieren eine kurze Mitteilung ihres Schülers BERGLUND ( 1930 ), der bei Schlachtpferden postmortal die BKS aus Milzarterien- und Milzvenenblut untersuchte und eine deutlich verlangsamte BKS des Milzvenenblutes beobachtete.

Sie äußern erstmals die Ansicht, daß bei der Inkubation

von Serum oder Plasma Lecithin durch eine Lecithinase zu Lysolecithin deacyliert werde. Dieses Enzym hatten bereits THIELE ( 1931 ) und FOA ( 1915 ) postuliert.

BERGENHEM und FAHRAEUS zeigten, daß die Extraktion der Lipoide aus vorher inkubiertem Serum zum völligen Verlust der die BKS hemmenden Wirkung führt. Sie stellten aus Lecithin durch Einwirkenlassen von Kobragift, das eine Phospholipase A = Lecithinase enthält, Lysolecithin her, das in Konzentrationen von 0,5 bis etwa 12 mg/100 ml natives Serum Pferdeerythrozyten zunehmend suspensionsstabil macht. Bei sehr geringen Lysolecithin-Konzentrationen, etwa zwischen 0,1 und 0,5 mg/100 ml, kommt es zunächst zu einer BKS-Beschleunigung. Diese Beobachtung wurde später z.B. von SCHIEBEL und RUHENSTROTH-BAUER bestätigt. Es ist denkbar, daß die bei unseren Untersuchungen in manchen Fällen beobachtete BKS-Beschleunigung mit inkubiertem Plasma über den Ausgangswert hinaus, also die Inkubationssenkung mit Werten über 100 %, auf die Wirkung geringer Lysolecithinmengen auf die Erythrozyten zurückzuführen ist.

BERGENHEM und FAHRAEUS konnten Lysolecithin an Pferde-Erythrozyten "adsorbieren", was sie daraus schlossen, daß inkubiertes, einmal mit Pferde-Erythrozyten in Kontakt gebrachtes Pferde-Plasma kaum noch senkungshemmend wirkte.

Sie zeigten auch, daß die durch die Lecithinase-Einwirkung auf Lecithin entstehenden unveresterten Fettsäuren zur Suspensionsstabilisierung der Erythrozyten beitragen. Ihre Enzympräparation war durch Inkubation bei 52°C in 15 Minuten inaktivierbar. Das Substrat blieb unverändert, da später zugesetzte Kobra-Phospholipase A wieder zur Bildung von Lysolecithin führte, so daß die BKS gehemmt wurde.

Sowohl die plasmaeigene Phospholipase - A- Wirkung wie die der Kobra-Phospholipase waren durch den Lipasenblocker Chininchlorid hemmbar.

Anhand einer Plasmaverdünnungsreihe zur Erzielung einer Hämolyse haben die Autoren auch in nativem Plasma Spuren von Lysolecithin nachweisen können. In inkubiertem Plasma war es nach ihren Angaben in achtmal höherer Konzentration vorhanden.

Die erwähnten Befunde von GAWRILOW und BERGLUND deuteten BERGENHEM und FAHRAEUS als Lysolecithin-Effekt. Sie waren der Auffassung, daß es in den großen, parenchymatösen Organen, insbesondere in der Milz, zu einer "Endopause", also einer Stase des Blutes komme. Dies sei die Vorbedingung für die Bildung von Lysolecithin. Eine durch doppelte Ligatur aus dem Kreislauf ausgeschaltete Arteria carotis der Katze enthalte Blut, dessen Erythrozyten Stechapfelform zeigten, während aus Ohrkapillaren stammende Erythrozyten zu langen Geldrollen agglomeriert seien. Auch im Milzvenenblut seien eher sphärozytäre Erythrozyten zu finden.

BERGENHEM ( 1938 ) ist der Frage nachgegangen, warum bei Schütteln des Plasmas während der Inkubation der hemmende Effekt auf die BKS ausbleibt. Er fand Hinweise dafür, daß es an den Plasma-Grenzflächen zu einer Proteindenaturierung mit nachfolgender Komplementinaktivierung kommt. Alle Einwirkungen, die die Komplementwirkung hemmen, sollen gleichzeitig die Bildung oder aber das Wirksamwerden von Lysolecithin an den Erythrozyten verhindern.

Auf Seite 92 seiner Arbeit wird in Versuch 38 der Einfluß der Inkubationsdauer auf die BKS an zwei Patienten graphisch dargestellt, von denen der eine an einem Myelom,

der andere an einer Pneumonie litt. Ohne daß von BERHEM näher darauf eingegangen würde, ersieht man, daß die BKS nach 4-stündiger Inkubation bei 40°C von 80 mm auf etwa 60 mm abgefallen ist ("Inkubationssenkung": 75 %), während bei dem Pneumonie-Kranken die BKS von 55 auf etwa 5 mm abgefallen ist ("Inkubationssenkung": 9,1 %). Nach 6-stündiger Inkubation ist auch bei dem Myelom-Träger ein niedriger BKS-Wert erreicht. Die Abbildung entspricht bereits ganz den Ergebnissen, die RASSNER und wir selber erzielten und differentialdiagnostisch auszuwerten suchten.

In den folgenden Jahren knüpften die Publikationen zu dem Themenkreis meist an die physikalisch-chemischen Vorstellungen über den Senkungsmechanismus von HÖBER und MOND an, die die Oberflächenladung der Erythrozyten in den Vordergrund rückten. FRIMBERGER wies die nachgeordnete Bedeutung der Oberflächenladungszustände für das Senkungsverhalten der Erythrozyten nach und betonte mehr die Ionenaktivität des Milieus, die weitgehend species-spezifische Agglomerabilität der Erythrozyten sowie die von Hämatokrit, Temperatur und Plasmaviskosität abhängige Gesamtviskosität des Blutes.

So blieb die 1937 erschienene Arbeit von KOSTER ohne Widerhall. Er hatte bei "Zimmertemperatur" BKS-Bestimmungen 1,2,3,4,5,6 und 24 Stunden nach Blutentnahme durchgeführt. Bei Gesunden war eine kontinuierliche Abnahme der BKS zu beobachten, bei Krebs- und insbesondere bei Lymphogranulomatose-Kranken hatte er die von ihm "Verzögerungsreaktion" genannte Abweichung von diesem Verhalten gesehen: die BKS war nach 24 Stunden um weniger als 20 % gegenüber dem 1-Stunden-Wert abgesunken, bisweilen kam es zu anfänglichen oder 24 Stunden anhaltenden Steigerungen der BKS über den Ausgangswert hinaus. Die von SCHIEBEL

und RUHENSTROTH-BAUER erhobenen Befunde lassen folgende Deutung der KOSTER'schen Ergebnisse zu: bei einer Inkubationstemperatur von etwa  $20^{\circ}\text{C}$  kommt es nur zu minimaler Lysolecithin-Freisetzung. Die gebildete Lysolecithin-Menge genügt immerhin, die Suspensionsstabilität der Erythrozyten Gesunder weiter zu steigern, so daß die BKS um mehr als 20 % abfällt, bei Karzinom-Kranken ist sie so gering, daß es zu einer Beschleunigung der BKS und bei anderen Kranken mit etwas stärkerer Lysolecithin-Bildung, die jedoch diejenige bei Gesunden nicht erreicht, zu lediglich geringer Steigerung der Erythrozyten-Suspensionsstabilität um höchstens 20 % kommt.

1957 veröffentlichte RUHENSTROTH-BAUER die erste einer Reihe von Arbeiten über den Mechanismus der Blutkörperchensenkung. Der Theorie von FAHRAEUS, daß Fibrinogen, Haptaglobulin, Globulin und andere Proteine senkungsfördernd, Lysolecithin senkungshemmend sei, stellte er seine 2-Faktoren-Theorie entgegen: jedes Plasma enthalte "Sedimentin" mit einer Wirkung "S"; es handle sich um ein durch eine "S-Lipase" zerstörbares Lipoproteid, da die Wirkung durch Dialyse des Plasmas nicht zu entfernen sei und die als Lipase-Aktivatoren bekannten Gallensäuren die Zerstörung von Sedimentin beschleunigten. Nur pathologisch hochsenkende Plasmen enthielten außerdem einen Faktor oder eine Faktorengruppe, die RUHENSTROTH-BAUER "Agglomerin" mit der Wirkung "A" nannte. "A" sei wärmestabil, in seiner chemischen Natur unbekannt.

RUHENSTROTH-BAUER teilte am Schluß seiner Arbeit den auffallenden Befund mit, "daß bei chronischen Krankheitsverläufen, die mit einer hohen Senkung verbunden waren, die Wärmeinaktivierung des Plasmas im allgemeinen langsamer verlief als bei akuten Fällen. So fanden sich bei chronischen Tuberkulosen, Leukämien und Malignomen häufig Plasmen, die nach 6 Stunden Wärmeinaktivierung bei  $37^{\circ}\text{C}$  nur

die Hälfte ihrer Senkungskraft verloren hatten, bei akuten, entzündlichen Prozessen dagegen waren die Plasmen meist schon nach 3-5 Stunden senkungsnormal".

In mehreren Veröffentlichungen ( s.Literaturverzeichnis ) baute RUHENSTROTH-BAUER seine Theorie aus. Untersuchungen mit der Ultrazentrifuge ergaben, daß Haptoglobin, Coeruloplasmin, Fibrinogen, Myosin und langkettige lineare Poly-L-Aminosäuren in ihrer Gesamtheit die Wirkung des hypothetischen "Agglomerins" ausmachen. Unwirksam sind Albumin und Transferrin ( 55 ).

Mit anderen Verfahren versuchte RASSNER 1960 unter Verwendung von Pferdeplasma die Faktoren S und A zu bestimmen. Die hierbei erhaltenen Ergebnisse ließen ihn die Existenz dieser Faktoren bezweifeln. Er konnte zeigen, daß es sich bei beiden um die indirekte, nämlich an der BKS-Hemmung abgelesene Bestimmung des während der Inkubation gebildeten, von FAHRAEUS in dem Lysolecithin vermuteten Lipids handelt.

Wichtiges Teilergebnis seiner Arbeit war, daß es bei kurzfristiger Inkubation menschlichen Plasmas ( 30 bzw. 60 Minuten bei 37°C ) zunächst zu einer Senkungsbeschleunigung kommt. Außerdem gewann er den Eindruck, daß eine geringe Wärmeinaktivierung, also geringe Hemmfaktorbildung, das Vorliegen eines Malignoms wahrscheinlich mache. Er hatte allerdings nur 5 Karzinom-Träger untersucht.

GERHARD wies nach, daß Erythrozyten einer "Inkubationsenkung" im Gegensatz zu jenen einer "Frischsenkung" eine deutlich verminderte Agglomerationsneigung haben, wenn man sie in Frischplasmen resuspendiert, ohne sie zwischendurch "gewaschen" zu haben. Menschliche Erythrozyten verlieren im Laufe von einigen Stunden durch Lagerung bei Zimmertemperatur ihre Agglomerationsfähigkeit nicht.

Wichtig erscheint ein weiteres Teilergebnis von GERHARD: Setzt man den Senkungsansätzen für eine kurze Inkubationszeit von 30 Minuten Lipase aus Schweinepankreas ( 2 verschiedene Präparate ), aus Aspergillus und aus Rinderpankreas zu, die - gemessen an der Freisetzung von Fettsäuren aus Olivenöl - eine lipatische Aktivität im Verhältnis 10,0:1,7:1,3:0,8 haben, so kommt es sowohl bei entzündlich wie bei tumorös Erkrankten zu einer schnellen Reduzierung der BKS mit dem kurzfristig inkubiertem Plasma. Der Wirkungsgrad dieser Lipase-induzierten Hemmstoffbildung sei mit 10,0:6,0:1,7:0,1 allerdings nicht identisch mit den oben genannten Aktivitäten der Enzyme gegenüber Olivenöl. Dennoch glaubt GERHARD, daß die Lipase-Aktivität der limitierende Faktor für die Wärmestabilisierung von Blutsenkungen sei, daß also Tumorträger eine niedrigere Lecithinase-Aktivität im Serum hätten als entzündlich Erkrankte.

LINGEMANN hat die Hemmfaktor -, also die Lysolecithin-Bildung im Verlauf akuter Entzündungen verfolgt und festgestellt, daß zu Beginn eine mittelstarke Hemmung der BKS erfolgt, daß auf dem Höhepunkt der entzündlichen Reaktion - besonders bei hochfebrilen Zuständen - eine Verminderung der Lysolecithin-Freisetzung eintrete, was an einer Inkubationssenkung bis zu etwa 65 % (!) abzulesen sei und daß schließlich noch vor Rückgang der absoluten Höhe der BKS eine stärkere Freisetzung von Lysolecithin durch Plasmainkubation erzielt werde. Bei chronischen Entzündungen wurde eine gleichmäßige Fähigkeit zur Lysolecithin-Bildung beobachtet.

Bei 4-stündiger Inkubation des Plasmas maß LINGEMANN folgende Prozentwerte der Inkubationssenkung: akute Entzündung  $16,6 \pm 1,6$  %, chronische Entzündung  $18,2 \pm 1,8$  %, Entzündungen des "rheumatischen Formenkreises"  $19,6 \pm 3,0$  %, Hepatitiden und Hepatosen  $26,5 \pm 2,9$  %. Die Differenzen

waren nur für die Kollektive der akuten Entzündungen und Hepatitiden ( außer Hepatosen; beide zusammen nur 9 Fälle ) mit  $2P = 0,005$  signifikant. Die 5-stündige Inkubation verschlechterte dieses Ergebnis geringfügig.

MEINE bestimmte die Werte der Inkubationssenkungen bei 4- und 5-stündiger Plasmainkubation für folgende Patienten-Kollektive: unbehandelte oder symptomatisch behandelte Karzinom-Träger ohne klinisch nachweisbare Metastasen; röntgenologisch und zytostatisch behandelte Karzinom-Träger; behandelte und unbehandelte Sarkom-Träger; behandelte und unbehandelte Lymphogranulom-Kranke; Karzinom-Träger mit gleichzeitigen entzündlichen Prozessen und einige Karzinom-Träger, die Bluttransfusionen erhalten hatten.

Die 5-stündige Inkubation erschwert die Unterscheidung der Kollektive mit entzündlichen und tumorösen Erkrankungen:

|                        | Inkubationssenkung<br>( % ) | Standardabweichung<br>$\pm$ |
|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| unbehandelte Karzinome |                             |                             |
| Inkubation 4 Stunden   | 34,0                        | 2,2                         |
| Inkubation 5 Stunden   | <u>26,3</u>                 | 2,2                         |
| Lebererkrankungen      |                             |                             |
| Inkubation 4 Stunden   | 26,5                        | 2,9                         |
| Inkubation 5 Stunden   | 13,8                        | 1,9                         |
| Entzündungen           |                             |                             |
| Inkubation 4 Stunden   | 17,4                        | 1,0                         |
| Inkubation 5 Stunden   | <u>11,9</u>                 | 0,8                         |

Lediglich die Leber-Kranken lassen sich bei 5-stündiger Inkubation besser von Tumor-Trägern abtrennen. Sie tauchen gewissermaßen in das Kollektiv der entzündlich Erkrankten ein.

22 Karzinom-"Frühfälle" hatten eine Inkubationssenkung von  $31,5 \pm 2,7$  %, 24 Patienten mit metastasierenden Karzinomen dagegen eine mäßig höhere, statistisch nicht signifikant differierende Inkubationssenkung von  $38,0 \pm 3,9$  %. In Spät- und Finalstadien sanken die Werte in den Streubereich der entzündlich Erkrankten. Zytostatisch und strahlenbehandelte Karzinom-Träger hatten Inkubationssenkungen von  $19,0 \pm 2,7$  bzw.  $18,7 \pm 2,1$  % und ließen sich von entzündlich Erkrankten nicht mehr unterscheiden. MEINE ist der Auffassung, daß für einen Teil dieser Fälle entzündliche Begleitreaktionen für die Nichtunterscheidbarkeit verantwortlich sind. Drei Karzinom-Träger mit gleichzeitigem Vorliegen von Entzündungen hatten eine Inkubationssenkung von nur  $5,7 \pm 1,2$  %. Bei zwei Patienten, die mehrere Bluttransfusionen erhalten hatten, betrug der Wert  $19,0 \pm 4,4$  %, so daß ein kausaler Zusammenhang für möglich gehalten wurde.

Ähnlich wie MEYER-BURG und HENNING stellte MEINE in wenigen Fällen trotz hoher WESTERGREN-Senkung sehr niedrige Senkungswerte für die BKS mit nichtinkubiertem Plasma fest. Wir haben dergleichen nicht beobachten können. Im Abschnitt "Methode" wurde auf mögliche Ursachen eingegangen.

MEINE nennt als "kritischen Grenzwert" eine Inkubationssenkung von 24 % ( bei 4-stündiger Inkubation ). Unterhalb dieses Wertes seien etwa 80 % der entzündlich Erkrankten, oberhalb davon etwa 70 % der Karzinom-Träger angetroffen worden. Sarkome ( Inkubationssenkung  $13,6 \pm 2,0$  % bei 7 Patienten ) und Lymphgranulome ( Inkubationssenkung  $21,7 \pm 4,2$  % bei 4 Unbehandelten,  $10,4 \pm 1,4$  % bei 6 Behandelten ) sind dabei unberücksichtigt, da sie sich von entzündlichen Erkrankungen nicht sicher unterscheiden ließen.

Von unseren 63 Malignom-Trägern ( davon 3 Sarkome ) wurden 14 bestrahlt ( 3 nach Palliativoperationen ). 11 Pa-

tienten erhielten Zytostatika. Von den übrigen 42 Patienten wurden 16 operativ und 22 symptomatisch behandelt.

Die folgende Aufstellung gibt die arithmetischen Mittelwerte der Inkubationssenkungen und ihre Standardabweichungen wieder:

| Behandlung                                               | N  | Senkungsansatz    |                          |
|----------------------------------------------------------|----|-------------------|--------------------------|
|                                                          |    | mit               | ohne 0,9%ige NaCl-Lösung |
| Radiologisch                                             | 14 | 35,2 $\pm$ 29,5 % | 77,4 $\pm$ 41,7 %        |
| Zytostatisch                                             | 11 | 22,2 $\pm$ 12,9 % | 48,9 $\pm$ 28,7 %        |
| Operativ und symptomatisch<br>(i.a.Vorbereitung zur Op.) | 42 | 29,5 $\pm$ 26,3 % | 66,9 $\pm$ 19,0 %        |

Die beträchtlichen Standardabweichungen innerhalb der drei Gruppen deuten deren Inhomogenität an, die vermutlich in der wechselnden Ausprägung entzündlicher Begleitreaktionen und auch in der wechselnden Ausdehnung der tumorerkrankung begründet ist.

Wir halten es daher nicht für berechtigt, weitreichende Schlußfolgerungen, etwa in Bezug auf eine unterschiedliche Wirksamkeit der radiologischen und zytostatischen Behandlung, zu ziehen, wie das von MEINE versucht wurde.

SCHIEBEL und RUHENSTROTH-BAUER trugen 1967 wesentlich zur Aufklärung der biochemischen Voraussetzungen für das Zustandekommen der BKS-Veränderung durch inkubiertes Plasma bei.

Die "Agglomerin-Sedimentin"-Theorie wurde verlassen. Der "Senkungsinhibitor" war an Albumin komplex gebunden.

Er konnte extrahiert und aufgrund seines Phosphor- und Cholin-Gehaltes, durch Dünnschichtchromatographie und Infrarotspektrographie als Lysolecithin identifiziert werden. Damit war die ursprünglich von FAHRAEUS und BERGENHEM erhobene These nachträglich bestätigt worden.

Durch 20-stündige Inkubation von Serum lassen sich aus der  $\alpha_1$ -Lipoproteinfraktion etwa  $0,38 \cdot 10^{-6}$  mol Lysolecithin/ml Serum freisetzen, die sich größtenteils an Albumin binden. Albumin aus nichtinkubiertem Serum enthält  $0,15$  mol Lysolecithin/ mol Albumin, Albumin aus 20 Stunden inkubiertem Serum dagegen  $0,77$  mol Lysolecithin/ mol Albumin. Der Lysolecithin-Albumin-Komplex hat die Dichte  $> 1,21$  g/ml. In einem genormten Senkungsansatz (Dextran als Suspensionsmedium,  $3,2 - 3,4$  Millionen Erythrozyten /  $\text{mm}^3$ ) führen  $23$  Mikrogramm Lysolecithin =  $0,9 \cdot 10^{-11}$  Mikromol Lysolecithin/Zelle zu  $90\%$ iger Senkungshemmung, wenn dem Senkungsansatz Albumin fehlt. Bei Zusatz von je  $10$  mg Albumin/ml Senkungsansatz erhöht sich die zur Erzielung einer gleichen Hemmwirkung erforderliche Lysolecithinmenge um jeweils  $30$  Mikrogramm. Dies steht mit der Deutung im Einklang, daß nur das freie, nicht an Albumin gebundene Lysolecithin senkungshemmend wirkt. Geringe Lysolecithinkonzentrationen führen zunächst zu einer erhöhten Senkungsgeschwindigkeit der Erythrozyten. Erst bei höherer Lysolecithinkonzentration kehrt sich der Effekt um, die Erythrozytensenkung wird zunehmend gehemmt. Lecithin hat in Konzentrationen bis zu  $150$  Mikrogramm/ml keine senkungshemmende Wirkung.

LANDS und MERKL hatten jedoch bereits 1962 den Anstoß zu intensiver, biochemischer Erforschung des Phospholipidstoffwechsels gegeben, indem sie nachwiesen, daß Lebermikrosomen vieler Tierspecies aus Acyl-CoA und Acyl-Glycerophosphorycholin (= Acyl-GPC = Lysolecithin) Lecithin

zu synthetisieren vermögen. Von 6 möglichen Strukturisomeren ist das Vorkommen von beta-phosphorylierten Lysolecithinen in der Natur fraglich, bei höheren Pflanzen und Tieren sind 1- und 2-Acyl-GPC nachgewiesen ( 28 ).

In Humanserum sind etwa 2 % der Phosphatide Lysolecithine (mit verschiedenen Fettsäure-Resten), von denen fast 80 % als Palmitin- und Stearinsäure-Ester in Gestalt von 1-Acyl-GPC vorliegen ( TATTRIE und CYR, 1963 ). Diese Lysolecithinmenge entspricht einem Lipid-Phosphor-Gehalt von  $0,88 \pm 0,16 \frac{\text{mg}}{100 \text{ ml Serum}}$  ( 22 ). Drei Viertel der Substanz befinden sich in Lipoproteinfraktionen der  $\alpha_1$ -Lipoproteine, ein kleiner Teil gehört zu den beta-Lipoproteinen. Die Dichte dieser Proteine liegt über 1,21 g/ml ( 67 ). Bei elektrophoretischer Untersuchung wandert Lysolecithin zusammen mit Albumin und  $\alpha_1$ -Globulinen.

Nach MULDER und van DEENEN ( 42 ) wird Lysolecithin aus Lecithin im Serum enzymatisch freigesetzt, kann möglicherweise aber auch aus der Leber stammen. Die Acylierung von Lysolecithin zu Lecithin, also die Umkehrung des enzymatischen Vorgangs, ist nicht möglich, da im Serum kein CoA enthalten ist ( 68 ).

Das entsprechende Serum-Enzym wird von vielen Autoren ( u.a.ROSENBLUM 1968, KOKKE 1963, VOGEL und ZIEVE 1962, van den BOSCH 1965 ) als Phospholipase A klassifiziert. Es kommt im Erythrozyten nicht vor ( OLIVEIRA und VAUGHAN 1964; 47 ). SPERRY ( 1935 ) und GLOMSET ( 23,24 ) haben es als Acyltransferase beschrieben und als seine Hauptfunktion die Acylübertragung von Lecithin auf unverestertes Cholesterin bezeichnet. DOLE ( 1956 ) sowie VOGEL und ZIEVE ( 1962 ) haben dagegen die Freisetzung von unveresterten Fettsäuren während der Plasmainkubation nachgewiesen.

Zeitweise wurde die Fettsäurefreisetzung als die Ursache der Erythrozytenverformung und Steigerung der Suspensionsstabilität angesehen ( EHRLY, 1965 ). Nach DOLE werden in 60 Minuten bei 37°C 35 mikroval Fettsäuren/1.000 ml Plasma freigesetzt. EHRLY benötigte dagegen sehr viel größere Fettsäuremengen, um eine deutliche Senkungshemmung herbeizuführen. Z.B. waren dazu 1.000 mg Oleat/1.000 ml Plasma nötig, was 3.540 mikroval/1.000 ml entspricht. "Freie" Fettsäuren sind also bei der inkubationsinduzierten Senkungshemmung von untergeordneter Bedeutung.

Kompetitiv mit hochmolekularen, langkettigen Substanzen wie Fibrinogen,  $\alpha_2$ -Coeruloplasmin und -Haptoglobin ( JEANNET, 1964 ) und unbeeinflusst von Ferritin,  $\gamma$ -Makroglobulinen und -Immunglobulinen sowie Mukopolysacchariden ( STARY und Mitarb., 1953 ) besetzen die durch Plasmainkubation freigesetzten Lysolecithin-Moleküle einen Erythrozyten-Akzeptor, der nach JEANNET vermutlich N-Acetyl-Neuraminsäure enthält.

OLIVEIRA und VAUGHAN ( 1962 ) haben als erste nachweisen können, daß menschliche Erythrozyten-Membranen unter CoA- und ATP-Verbrauch Fettsäuren mit Lysolecithin zu Lecithin verestern.

KLIBANSKY und Mitarb. haben quantitative Untersuchungen über den Effekt von Lysolecithinen an der Erythrozyten-Membran durchgeführt. Ihre Ergebnisse waren folgende:

1. Durch Phospholipase-A-Injektion kommt es bei Versuchstieren in vivo zu geringerem Lysolecithin-Anstieg im Plasma als in vitro. Der Gesamtphospholipid-Spiegel sinkt deutlich ab, die Summe aus Lecithin-Phosphor und Lysolecithin-Phosphor bleibt fast konstant. Wo die Differenz zu den Gesamtlipiden verbleibt, konnte nicht geklärt werden.

2. Etwa 20 % des Gesamtlysolecithins werden an die Erythrozyten gebunden. Die Lysolecithinmenge pro Zelle steigt um  $0,35 \cdot 10^{-9}$  Mikrogramm auf  $0,84 \cdot 10^{-9}$  Mikrogramm. Die Erythrozyten zeigen dabei eine mikro-sphärozytäre Umgestaltung. - Die Lysolecithine lassen sich durch "physiologische" Kochsalzlösung nicht abspülen. Die Zellen sind leicht traumatisierbar und hämolysieren während der Waschprozedur. Sie geben nach der Hämolysen ihr Lysolecithin nicht frei ab. Albumin scheint an Rezeptoren in Konkurrenz zu Lysolecithin zu stehen, wiederholte Aufschwemmung in Albuminlösungen führt zu Rückgewinnung der normalen Form der Erythrozyten.

3. Bei  $0,6 \cdot 10^{-11}$  Mikromol Lysolecithin/Zelle wahrt der Erythrozyt seine Form und ist zur Rouleaux-Bildung fähig. Bei  $1,0 \cdot 10^{-11}$  Mikromol beginnt die Umformung zum "Stechapfel". Jenseits von  $1,3 \cdot 10^{-11}$  Mikromol haben wir einen Stechapfel-Sphärozyten vor uns, jenseits von  $2,0 \cdot 10^{-11}$  Mikromol hat der Erythrozyt eine typische, mikro-sphärozytäre Form. Bei der zehnfachen Menge scheint die Oberfläche der Zelle vollständig mit Lysolecithin bedeckt zu sein, und es kommt zur Hämolysen. Adsorbierte Menge und Konzentration der Lysolecithine im Milieu gehen streng parallel.

Vermutlich löse Lysolecithin Cholesterin aus der Zellmembran, die dadurch ihren Charakter als semipermeable Membran einbüße. GREIG und GIBBONS haben bei praelytischen Erythrozyten einen Cholinesteraseverlust und Kationen-transportstörungen festgestellt.

Zwei Stunden nach Phospholipase-A-Injektion konnten KLIBANSKY und Mitarb. in ihren Versuchen normale Lysolecithinkonzentrationen im Blut von Ratten nachweisen, der Lecithingehalt war noch erniedrigt und Phospholipase-Aktivität vorhanden. Die Autoren nehmen einen Substrat-,

also einen Lecithinmangel als limitierenden Faktor für diese Reaktion an. Phospholipase A verursacht an gewaschenen Erythrozyten in Abwesenheit von Serum keine Umformung.

Perfundiert man Lebern oder Herzen von Ratten mit markiertem Lysolecithin, so kommt es innerhalb von etwa einer Minute zur intrazellulären Ansammlung der Substanz. Zu erheblichem Teil liegt sie bereits als Lecithin vor. Eine arterio-venöse Lysolecithinkonzentrationsdifferenz ließ sich vermutlich aus methodischen Gründen von STEIN und STEIN ( 66 ) nicht nachweisen. Nach MULDER ( 45 ) sind die Monoacylphosphatide, im wesentlichen die Lysolecithine, die wichtigsten Fettsäureakzeptoren des Erythrozyten. Dabei bleibt, wie SWITZER und EDER ( 67 ) zeigten, der Gehalt der Erythrozyten an Lecithin konstant. Das ständig die Zelle erreichende Lysolecithin muß also - soweit es acyliert, also zu Lecithin synthetisiert wird - summarisch als Lecithin an das Serum zurückgegeben werden.

Es ist bekannt, daß ein strenger Zusammenhang zwischen ATP-Gehalt der Erythrozyten-Membran, der Form des Erythrozyten und seinem Alter besteht ( 73 ). Alternde Erythrozyten nehmen Stechapfelform an. ATP-Zusatz zum Suspensionsmilieu läßt sie ihre normale Form wiedergewinnen. YOSHIKAWA und NAKAO glauben, daß diese Beobachtung die Existenz eines kontraktilen Proteins in der Erythrozyten-Membran beweise. Es sei nur in Anwesenheit von genügenden Mengen ATP funktionsfähig. Nach GREEN und FLEISCHER ist Kontraktilität eine der Grundeigenschaften aller bisher untersuchten, membranösen Zellstrukturen. OHNISHI und OHNISHI ( 1962 ) haben ein kontraktils Protein in Erythrozyten-Membranen nachgewiesen.

Es scheint nicht ausgeschlossen, daß Lysolecithin zu einer schließlich sphärozytären Umformung des Erythrozyten dadurch führt, daß seine Acylierung ATP verbraucht und

dadurch das kontraktile Protein der Zellmembran inaktiviert wird.

Nicht in der Zellmembran acyliertes, in das Zellinnere vordringendes Lysolecithin kann auf drei Reaktionswegen hydrolysiert oder verestert werden, womit es seine lytische Fähigkeit verliert. Diese Reaktionswege sind übereinstimmend von ERBLAND und MARINETTI ( 12 - 14 ), MULDER und Mitarb. ( 41 - 43 ) und ELSBACH und Mitarb. ( 11 ) mit Hilfe markierter Substanzen an menschlichen Leukozyten und Erythrozyten sowie an Rattenleberzellen nachgewiesen worden:

1.) Vorwiegend an Mikrosomen ( ERBLAND und MARINETTI, 1965 ) läuft der mäßig rasche ( JEANNET, 1964 ), anabole Vorgang der Acylierung ab:

Lysolecithin + ATP + CoA + Fettsäure(ungesättigt) ---  
Lecithin.

2.) Energetisch günstiger ist die von MULDER und Mitarb. ( 41 ) an Rattenerythrozyten-Lysaten nachgewiesene und von ERBLAND und MARINETTI ( 13 ) bestätigte Dismutation zweier Lysolecithinmoleküle, die ohne ATP und CoA sehr rasch abläuft:

2 Lysolecithin -----Lecithin + Glycerylphosphorylcholin (GPC ).

Möglicherweise muß Lysolecithin in mizellarer Struktur vorliegen, um auf diese Weise dismutieren zu können. Die Reaktion ist durch ATP und CoA hemmbar ( 11 ).

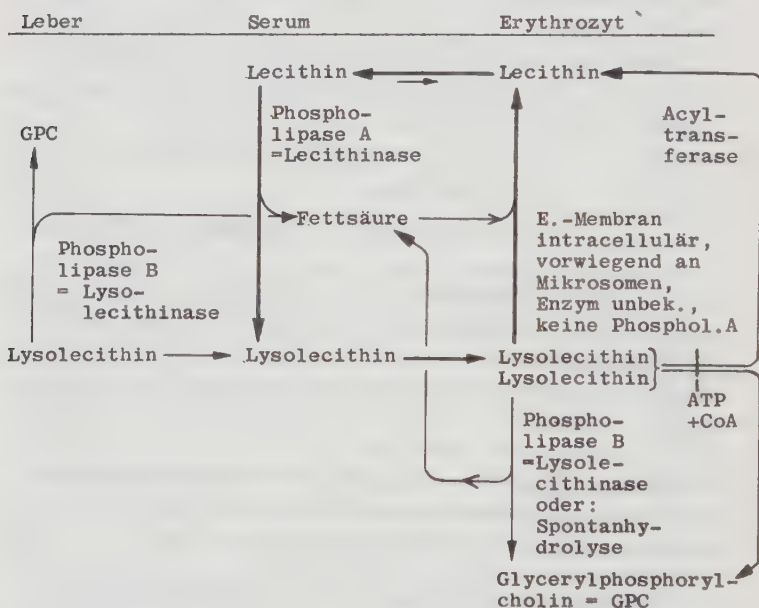
3.) Ebenfalls bei ATP-Mangel ist die einfache Deacylierung möglich, die von einer Lysolecithinase katalysiert wird:

Lecithin ---- Fettsäure + GPC.

Nach ERBLAND und MARINETTI ( 13 ) ist außerdem eine nicht katalysierte Spontanhydrolyse möglich, die ebenfalls von ATP und CoA gehemmt wird.

Der im Laufe seiner Reifung zur kompletten Phospholipid-synthese unfähig werdende Erythrozyt kann also aus dem Serum kommendes Lysolecithin zum Aufbau seiner Phosphate, die für die Strukturerhaltung der Zellmembran und aller membranöser Zellorganellen nötig sind, benutzen (BUSCH, 1968).

Fettsäuren, GPC und Lecithin können die Zellmembran permeieren und wieder in das Serum gelangen, so daß von einem transmembranösen Lipid-, insbesondere Lecithinkreislauf gesprochen wird (BUSCH, 1968).



Das Schema (ergänzt, in Anlehnung an MULDER und van DEENEN, 1965) gibt einige bekannte Prozesse des Lysolecithin-Stoffwechsels wieder. Es ist vereinfacht insofern, als Ionenaktivitäten, pH, Gluthathion-, ATP-, CoA-,

GP-Äthanolamin-, GPSäure-Stoffwechsel usw. nicht berücksichtigt sind.

Eines wird jedoch deutlich: der Erythrozyt verfügt über mehrere Lysolecithin-beseitigende Enzymsysteme, die ihn vor der Zerstörung der eigenen membranösen Organellen und der Zellmembran schützen können. Er scheint darin eng mit dem übrigen Lipidstoffwechsel und damit auch mit dem Leberstoffwechsel verknüpft. In diesem Zusammenhang könnte sich als wesentlich erweisen, daß DAWSON ( 1956 ) in Rattenleber-, niere-, gehirn-, milz und Rattenblut die Existenz einer Phospholipase B = Lysolecithinase nachweisen konnte. Das Enzym spaltet von Lysolecithin die C1-ständige Fettsäure ab und bildet so Glycerylphosphorylcholin. Es greift Lecithin nicht an. Sein pH-Optimum liegt bei 6,0, und es erreicht seine maximale Aktivität bei 2- bis  $3,5 \cdot 10^{-3}$  molarer Lysolecithinkonzentration. Das Enzym wurde von ELSBACH und Mitarb. ( 1965 ) und ROSENBLOOM und ELSBACH ( 1968 ) auch in menschlichen Leukozyten bzw. Mukosazellen der Kröten-Harnblase gefunden.

Auf der 74.Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin haben PIPER und Mitarb. berichtet, daß durch Umschwenken von Vollblut während der Inkubation die BKS-Hemmung ausbleibe, obwohl es zur Bildung von Lysolecithin komme, was daran zu erkennen gewesen sei, daß frische, nicht mitinkubierte, dem System zugesetzte Erythrozyten einer augenblicklichen Hämolyse verfallen. Sie deuteten ihre Befunde durch die Annahme, daß die Erythrozyten während der Inkubation eine Lysolecithin-Toleranz erwerben.

Die rasche Hämolyse der Erythrozyten steht mit den Ergebnissen von KLIBANSKY und de VRIES ( 1963 ) im Einklang,

die zeigen konnten, daß die Bindung des Lysolecithins an die Erythrozyten-Membran innerhalb einer Minute ihr Maximum erreicht. Ist die Lysolecithin-Konzentration hoch genug, so wird die Zellmembran ihren semipermeablen Charakter verlieren. Die "erworbene Lysolecithin-Toleranz" der während der Inkubation in Suspension gehaltenen Erythrozyten scheint auf die mit dem Lysolecithineinstrom in die Zelle synchrone Umwandlung der Substanz zurückzuführen sein, wie sie oben beschrieben wurde. Die Deacylierung und Dismutation verlaufen nach MULDER und van DEENEN ( 1965 ) vor allem an den Mikrosomen mit großer Geschwindigkeit.

Es ist übereinstimmende Auffassung aller genannten Autoren, daß die geschilderten Vorgänge der Lysolecithinbildung im Serum, der Acylierung in der Erythrozytenmembran und anderer Zellmembranen und der Beseitigung des Lysolecithins, das in das Zellinnere vordringt, physiologische Bedeutung haben. Nach BERGENHEM und FAHRAEUS findet jedoch eine weitgehende Trennung von Erythrozyten und Serum intravital nur in der Milz statt. Nur hier könne es zu einer temporären Lysolecithinanreicherung über das normale Maß hinaus kommen, was die Befunde von BERGLUND und GAWRILOW zu deuten gestatte.

Die bisherigen Ergebnisse der biochemischen Forschung zu diesem Themenkreis wurden an Tierorganen und an gesunden Probanden gewonnen. Sie bieten viele Ansatzpunkte für Hypothesen, warum sich die Erythrozyten entzündlich Erkrankter unter dem Einfluß inkubierten Plasmas anders verhalten als die Erythrozyten von Kranken, die an degenerativen Lebererkrankungen, an einer rheumatoiden Arthritis, an einer chronischen Rechtsherzinsuffizienz oder einem Malignom leiden, die Alkoholabusus betreiben oder sich im Zustand der Vita reducta befinden.

GROSS und Mitarb. haben die Auffassung vertreten, Karzinom-Träger hätten einen verminderten Serum-Gehalt an

Phospholipase A, und es könnten deshalb in vitro während der Plasmainkubation nur kleine Mengen Lysolecithin freigesetzt werden; die Erythrozyten behielten ihre normale Form und ihre normale Aggregationstendenz, so daß eine hohe BKS trotz Plasmainkubation resultiere. Diese Auffassung stützte sich auf den von GERHARD erhobenen Befund, daß der Zusatz von Schweinepankreaslipase oder Rinderpankreaslipase oder Aspergillus-Lipase zu frischem Plasma sowohl bei entzündlich wie bei tumorös Erkrankten zu einer prompten Reduktion der BKS führt.

Diese Auffassung darf vermutlich als widerlegt gelten durch die zahlreichen Veröffentlichungen, die den senkungshemmenden Einfluß der unveresterten Fettsäuren schildern ( 10, 30, 40, 61, 74 ). Es ist unwahrscheinlich, daß GERHARD mit artfremden Lipasen eine Lysolecithinbildung hervorgerufen hat - wenn auch die Freisetzung von unveresterten Fettsäuren sicher ist -, während es VOGEL und ZIEVE ( 1962 ) ( 74 ) nicht gelang, die Umwandlung von Lecithin in Lysolecithin unter dem Einfluß pathologisch erhöhter humaner Pankreaslipase bei 5 Pankreatitikern nach der Plasmainkubation zu sichern. Auch MULDER und Mitarb. ( 42 ) weisen auf die offenbar hohe Spezifität der menschlichen Phospholipase A hin.

Wie erwähnt, war bei drei Patientinnen nach Hämodialyse-Behandlung trotz schwerer entzündlicher Komplikationen eine hohe Inkubationssenkung festgestellt worden, und zwar besonders dann, wenn die Bestimmung bald nach der letzten Hämodialyse erfolgte. Es waren Kiil-Nieren benutzt worden, die mit Plasmaexpandern gefüllt waren. Am Tage nach der Hämodialyse erfolgte jeweils die Rückinfusion des Expander-vermischten Eigenblutes. Bei allen 3 Patientinnen waren je zwei Dialysen von etwa 8 Stunden Dauer durchgeführt worden. Der Befund hoher Inkubationssenkungen war um so erstaunlicher, als die mechanische

Schädigung der Erythrozyten während der extrakorporalen Weiterbeförderung des Blutes bekannt ist, und die Erythrozyten in hohem Prozentsatz mikrosphärozytär umgeformt werden ( 62 ), wenn sie längere Zeit einen extrakorporalen Kreislauf passieren.

Die Deutung dieses Befundes ist schwierig. Es ist nicht bekannt, ob das als Plasmaexpander benutzte Gelatine-Präparat Haemaccel<sup>R</sup>) störend in die Inkubationsvorgänge eingreift. Seine biologische Halbwertszeit liegt bei 6 Stunden, so daß ein kausaler Zusammenhang zwischen der Plasmaexpanderinfusion und dem auffälligen Ergebnis der Inkubationssenkung eher unwahrscheinlich ist. Denkbar wäre, daß während der zweimaligen Hämodialyse ein gewisser Teil des an Albumin gebundenen Lecithins zusammen mit diesem Protein ultrafiltriert wurde und so ein relativer Substratmangel herrschte, als am 2.Tag bzw. 4.Tag nach der letzten Hämodialyse Inkubationssenkungen von 108,0 bzw. 80,0 % gemessen wurden. Im Laufe der nächsten Tage müßte es nach dieser Hypothese zu einem Wiederanstieg des Serum-Lecithin-Gehaltes kommen; die Inkubationssenkung betrug am 8.Tag nach letzter Hämodialyse 22,7 % und am 18.Tag 13,9 %.

Es ist fraglich, ob eine hohe Inkubationssenkung mit einem niedrigen Lysolecithin-Gehalt des Milieus verbunden sein muß. Die von PIPER mitgeteilten Versuchsergebnisse weisen darauf hin, daß der absoluten Höhe des Lysolecithinspiegels weniger Bedeutung zukommen kann als der offenbar variablen Fähigkeit der Erythrozyten, dem formverändernden Einfluß des Lysolecithins Widerstand zu leisten. Diese Fähigkeit ist - soweit bis heute bekannt - an die Aktivität der Lysolecithin zu Lecithin oder Glycerylphosphorylcholin umwandelnden Enzymsysteme des Erythrozyten gebunden. Möglicherweise resultiert die Höhe der Inkubationssenkung sowohl aus der durch die Plasmainkubation

zu steigernden Lysolecithinkonzentration im Medium als auch aus der Aktivität der genannten Enzyme. Direkte Messungen dieser Enzymaktivitäten an Erythrozyten jener Kranken, die sich in unseren Untersuchungen der Inkubationssenkung von akut-entzündlich Erkrankten unterschieden, sind bisher nicht durchgeführt worden.

Die biochemischen Vorgänge, die bei verschiedenen Erkrankungen für die unterschiedliche Suspensionsstabilisierung von Erythrozyten nach Plasmainkubation verantwortlich sind, verdienen Interesse. Für praktische Belange ist jedoch ausschlaggebend, daß trotz Vergleichs von Patienten mit schweren Entzündungen verschiedener Organsysteme mit Patienten, die überwiegend an bereits nichtheilbaren Karzinomen litten, die Methode mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von je 10 % für beide Gruppen behaftet ist und daß vor allem eine beträchtliche Zahl anderer Krankheitsgruppen unterschiedlicher Ätiologie von der Gruppe der Karzinom-Träger nur im Kollektiv, nicht aber im individuellen Fall unterscheidbar ist.

Zum Abschluß seien die Ergebnisse zusammengestellt, die bisher bei dem Versuch gewonnen wurden, durch Plasmainkubation und Senkungsvergleich eine Differenzierung von tumorösen und entzündlichen Erkrankungen zu bewerkstelligen.

| RASSNER 1960        |         | Inkub. Senkg.   | Irrtumswahr-<br>scheinlichk. |
|---------------------|---------|-----------------|------------------------------|
| Akute Entzündungen  | ( N 25) | 22,4 $\pm$ 1,6% | nicht ange-<br>geben         |
| Chron. Entzündungen | ( N 14) | 24,6 $\pm$ 1,9% |                              |
| Malignome           | ( N 5)  | 53,0 $\pm$ 2,9% |                              |
| LINGEMANN 1962      |         |                 |                              |
| Akute Entzündungen  | ( N 35) | 16,6 $\pm$ 1,6% | nicht ange-<br>geben         |
| Chron. Entzündungen | ( N 13) | 18,2 $\pm$ 1,8% |                              |
| Degen. Lebererkrkg. | ( N 18) | 26,5 $\pm$ 2,9% |                              |
| Malignome           | ( N 80) | 34,0 $\pm$ 2,2% |                              |

# MEINE 1962

|                        |                         |
|------------------------|-------------------------|
| Gruppen und Ergebnisse | Entzündungen: etwa 20 % |
| wie LINGEMANN          | Malignome : etwa 30 %   |
|                        | (Grenzwert 24 %)        |

# GROSS und Mitarb. 1966

|                                             |                   |
|---------------------------------------------|-------------------|
| Zusammenfassung der oben genannten Arbeiten | 17 %              |
|                                             | (Grenzwert 25 % ) |

Das Gesamtmaterial, von dem GROSS und Mitarb. ausgingen, umfaßte 260 4-Stunden-Inkubationen. RASSNER, LINGEMANN und MEINE hatten zusammen 190 Patienten untersucht. GROSS und Mitarb. haben 70 Mehrfachbestimmungen in ihre Berechnungen einbezogen, was statistisch nicht einwandfrei ist.

# MEYER-BURG und HENNING 1967

|                                                                        |        |                                                          |
|------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------------------------------------------|
| Nicht-Malignome                                                        | (N 51) |                                                          |
| (akute u. chron. Entzündungen, Hepatitiden, degenerative Erkrankungen) |        | Keine statistisch signifikanten Differenzen festgestellt |
| Malignome                                                              | (N 52) |                                                          |

# BETHKE

|                                                |                                                |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| A) mit 0,9 %iger NaCl-Lösung im Senkungsansatz |                                                |
| Entzündungen (N 42)                            | 7,0 $\pm$ 4,3 % Inkubationssenkung             |
| Malignome (N 63)                               | 31,0 $\pm$ 23,9 % " " "                        |
|                                                | Grenzwert 10 %, Irrtumswahrscheinlichkeit 20 % |

|                                                |                                                |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| B) ohne 0,9 %ige NaCl-Lösung im Senkungsansatz |                                                |
| Entzündungen                                   | 12,1 $\pm$ 10,7 % Inkubationssenkung           |
| Malignome                                      | 64,2 $\pm$ 30,7 % " " "                        |
|                                                | Grenzwert 26 %, Irrtumswahrscheinlichkeit 10 % |

Sämtliche Standardabweichungen, die RASSNER, LINGEMANN und MEINE angaben, sind für biologische Vorgänge erstaunlich klein. Auffällig ist der recht große Unterschied bei entzündlich Erkrankten: Inkubations-senkung  $22,4 \pm 1,6$  % ( RASSNER ),  $16,6 \pm 1,6$  % ( LINGEMANN ) und in unseren Untersuchungen  $7,0 \pm 4,3$  %.

Da wir unsere Untersuchungen bei nicht-entzündlichen Erkrankungen völlig unabhängig von Begleitentzündungen, die oft ohnehin kaum zu beurteilen sind, durchgeführt haben, können die höheren Standardabweichungen, die für die Gruppe "Rheumatoide Arthritis", "Vita reducita", "Cor pulmonale" usw. errechnet wurden, zum Teil auf unterschiedliche, entzündliche Nebenerkrankungen bezogen werden.

## Zusammenfassung

---

Während der Inkubation von Plasma bei etwa 37°C wird aus Lecithin vermutlich unter Einwirken von Phospholipase A Lysolecithin freigesetzt, das - im Gegensatz zu den Verhältnissen in vivo - wegen des Fehlens enzymatisch entsprechend ausgestatteter Zellen im isolierten Plasma relativ stabil ist. Schwemmt man in diesem Plasma Erythrozyten auf und bestimmt die BKS, so ist sie im Vergleich zur BKS mit nichtinkubiertem Plasma i.a. herabgesetzt. Dies beruht vermutlich auf einer durch Lysolecithin verursachten sphärozytären Umformung der Zellen, die gleichzeitig weniger zur Aggregatbildung neigen. Der Grad dieser Lysolecithinwirkung hängt möglicherweise auch von dem Stoffwechsel-Zustand der Erythrozyten ab.

Die prozentuale Verminderung der BKS durch Verwendung inkubierten Plasmas wurde bei 42 entzündlich Erkrankten, 63 Malignom-Trägern und weiteren 75 Patienten mit chronischen Erkrankungen ( Rheumatoide Arthritis, Alkoholabusus, Cor pulmonale, degenerative Lebererkrankungen ) sowie bei 14 Patienten bestimmt, die sich im Zustand der Vita reducta befanden.

Durch eine geringe Abwandlung der Methode, die von RASSNER ( 1960 ) angegeben worden war, gelang es zwar, entzündlich Erkrankte und Malignom-Träger unabhängig von deren Alter und Geschlecht durch das Ergebnis der Inkubationssenkung zu unterscheiden und die Irrtumswahrscheinlichkeit für diese Differenzierung von früher etwa 20 % auf 10 % zu senken - wobei Werte der Inkubationssenkung unterhalb des Grenzwertes von 25 % eine akut-entzündliche Erkrankung wahrscheinlich machen, solche über 25 % eine tumoröse -, von den Malignom-Trägern

waren jedoch alle übrigen, an nicht akut-entzündlichen Erkrankungen leidenden Patienten im individuellen Fall nicht unterscheidbar, wenn sich auch für die Kollektive dieser Kranken in einigen Gegenüberstellungen statistisch signifikante Mittelwertdifferenzen der Inkubationssenkungen errechnen ließen. Der Befund einer 25 % übersteigenden Inkubationssenkung ist weitgehend unspezifisch und kann zur Diagnostik bei karzinomverdächtigen Patienten im allgemeinen nicht beitragen. Lediglich bei Erkrankungen von Organen, die den heute sichereren röntgenologischen, endoskopisch-bioptischen, angiographischen und anderen Methoden weitgehend unzugänglich sind, könnte die Inkubationssenkung von gewissem Wert sein.

A N H A N G

=====



Wilcoxon-Test:

Durchgeführt nach Formeln aus "Documenta Geigy,  
Wissenschaftliche Tabellen", 6.Auflage, 1960, S.170,23.

Test für die Kollektive "Entzündungen" (  $N_E = 42$  )  
und "Malignome" (  $N_M = 63$  ).

1.) Senkungsansätze mit 0,9 %iger NaCl-Lösung:

Summe der Ordnungszahlen nach Rangieren für "Entzündungen":

$$1064 = T_O$$

$$T = N_E ( N_E + N_M + 1 ) / 2 = 2226$$

Prüfquotient:

$$T_O - T / \sqrt{s_{T_O}^2} = T_O - T / (N_M \times T) / 12 = 1162 / 108,1 = 10,75$$

Integral zur Abweichung 10,75: 0,9995

2.) Senkungsansätze ohne 0,9 %ige NaCl-Lösung

Summe der Ordnungszahlen nach Rangieren für "Entzündungen":

$$1009 = T_O$$

$$T = 2226 \text{ ( s.o. )}$$

Prüfquotient:

$$1217 / 108,1 = 11,26$$

Integral zur Abweichung 11,26: 0,9995

## Literaturverzeichnis

---

1. Statistisches Bundesamt Wiesbaden  
Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik  
Deutschland 1967  
Verlag W.Kohlhammer, Stuttgart-Mainz 1968  
(S.38, 72 ff.)
2. Statistisches Bundesamt Wiesbaden  
Veröffentlichung Fachserie A, Bevölkerung und  
Kultur. Reihe 7 Gesundheitswesen. IV Sterbe-  
fälle und Todesursachen 1965  
Verlag W.Kohlhammer, Stuttgart-Mainz 1967  
( S.6 )
3. BERGENHEM,B.  
Experimentelle Untersuchungen über die spontanen  
Veränderungen des Blutes in vitro  
Acta path.microbiol.scand.,Suppl.39, 1938
4. BERGENHEM,B. und R.FAHRAEUS  
Über spontane Hämolysinbildung im Blut unter be-  
sonderer Berücksichtigung der Physiologie der Milz  
Z.ges.exp.Med. 97: 555, 1936
5. BERGLUND,A.  
Hygiea (Stockholm) 92: 677, 1930  
zitiert nach Bergenhem und Fahraeus, 1936
6. van den BOSCH,H. und L.L.M.van DEENEN  
Chemical structure and biochemical significance  
of lysolecithins from rat liver  
Biochim.Biophys.Acta ( Amst.) 106: 326, 1965
7. BUSCH,D.  
Die Biochemie des Erythrozyten mit Ausnahme des  
Hämoglobinstoffwechsels  
in: Handb.d.Inn.Med.,Bd.2, 1.Teil, herausgegeben  
von L.Heilmeyer  
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1968  
( S.585 )

8. DAWSON, R.M.C.  
The phospholipase B of liver  
Biochem.J. 64: 192, 1953
9. DOLE, V.P.  
A relation between non-esterified fatty acids  
in plasma and the metabolism of glucose  
J.Clin.Invest. 35: 150, 1956
10. EHRLY, A.M., F.GRAMLICH und H.E.MÜLLER  
Über den Einfluß von Lipiden, insbesondere von  
unveresterten Fettsäuren auf den Mechanismus  
der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit  
Klin.Wschr. 43: 943, 1965
11. ELSEBACH, P., J.W.O.van den BERG, H.van den BOSCH,  
L.L.M.van DEENEN  
Metabolism of phospholipids by polymorphonuclear  
leukocytes  
Biochim. Biophys.Acta (Amst.) 106: 338, 1965
12. ERBLAND, J. and G.V.MARINETTI  
In vitro metabolism of lysolecithin  
Federation Proc. 21: 295, 1962
13. ERBLAND, J.F. and G.V.MARINETTI  
The enzymatic acylation and hydrolysis of  
lysolecithin  
Biochim.Biophys. Acta (Amst.) 106:128, 1965
14. ERBLAND, J.F. and G.V.MARINETTI  
The metabolism of lysolecithin in rat-liver  
particulate systems  
Biochim.Biophys.Acta (Amst.) 106:139, 1965
15. FAHRAEUS, R.  
The suspension-stability of the blood  
Acta med.scand. 55:1, 1921
16. FAHRAEUS, R.  
The suspension stability of the blood  
Physiol.Rev. 9:241, 1929

17. FOA,  
Arch.ital.Biol. 63:239, 1915  
zitiert nach BERGENHEM und FAHRAUES
18. FRIMBERGER, F.  
Untersuchungen über die reversible Ballung und  
Sedimentierung der roten Blutkörperchen  
Ergebn.inn.Med. 61:680, 1942
19. FRIMBERGER, F.  
Theoretisches und Technisches zur Methode der  
Differential-Blutsenkung  
Medizinische, später Med.Welt 48:2334, 1959
20. GAWRILOW, R.  
Experimentelle Untersuchungen über die Senkungs-  
geschwindigkeit der Erythrozyten im Blute ver-  
schiedener Abschnitte des Gefäßsystems  
Virchows Archiv 269:340, 1923
21. GERHARD, W.  
Über die Wärmestabilisierung von Blutsenkungen  
Inauguraldissertation, Med.Fak.Marburg, 1962
22. GJONE, E., J.F.BERRY and D.A.TURNER  
The isolation and identification of lysolecithin  
from lipid extracts of normal human serum  
J.Lipid Res., 1:66, 1959
23. GLOMSET, J.A.  
The mechanism of the plasma cholesterol esterifi-  
cation reaction: plasma fatty acid transferase  
Biochim,Biophys.Acta 65:128, 1962
24. GLOMSET, J.A.  
Further studies of the mechanism of the plasma  
cholesterol esterification reaction  
Biochim.Biophys. Acta 70:389, 1963
25. GREEN, D.E. and S.FLEISCHER  
The role of lipids in mitochondrial electron  
transfer and oxydative phosphorylation  
Biom.Biophys. Acta (Amst.) 70:554, 1963

26. GREIG, M.E. and A.J. GIBBONS  
Arch. Biochem. Biophys. 61:652, 1956  
zitiert nach Klibansky u. Mitarb. 1962
27. GROSS, R., W. GERHARD und G. RASSNER  
Eine einfache Methode zur Trennung tumor- und entzündungsbedingter Senkungsbeschleunigungen  
Dtsch. med. Wschr. 91:1869, 1966
28. de HAAS, G.H. and L.L.M. van DEENEN  
Structural identification of isomeric lysolecithins  
Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 106:315, 1965
29. HÜBER, R. und R. MOND  
Physikalische Chemie der Blutkörperchen-Sedimentierung  
Klin. Wschr. 1:2412, 1922
30. JEANNET, M.  
Mécanismes de la vitesse de sédimentation érythrocytaire  
Schweiz. med. Wschr. 94:465, 1964
31. KAPLAN, N.O. and F. LIPMANN  
The assay and distribution of coenzyme A  
J. Biol. Chem. 174:37, 1948
32. KLIBANSKY, C., E. CONDREA and A. de VRIES  
Changes in plasma phospholipids after intravenous phosphatidase A injection in the rabbit  
Amer. J. Physiol. 203:114, 1962
33. KLIBANSKY, C. and A. de VRIES  
Quantitative study of erythrocyte-lysolecithin interaction  
Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 70:176, 1963

34. KOKKE, R., G.J.M. HOOGHWINKEL, H.L. BOOIJ, H. van den BOSCH, L. ZELLES, E. MULDER and L.L.M. van DEENEN  
Metabolism of lysolecithin and lecithin in a yeast supernatant  
Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 70:351, 1963
35. KOSTER, L.  
Veränderungen der Senkungsgeschwindigkeit in aufbewahrtem Citratblut als Diagnosticum bei bösartigen Tumoren und Lymphogranulom  
Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1937, 3668
36. LANDS, W.E.M. and I. MERKL  
Positional specificities in lecithin synthesis  
Federation Proc. 21:295, 1962
37. LINGEMANN, U.  
Probleme in der Diagnostik von Entzündungen mit Hilfe der Wärmestabilisierung hochsenkender Plasmen  
Inauguraldissertation, Med. Fak., Marburg 1962
38. MEINE, H.-H.  
Untersuchungen über tumorbedingte Senkungsbeschleunigungen mit wärmestabilisiertem Plasma  
Inauguraldissertation, Med. Fak., Marburg 1962
39. MEYER-BURG, J. und H. HENNING  
Über den Versuch einer Differenzierung der Blutkörperchensenkungsreaktion bei Entzündungen und Neoplasien  
Med. Klinik 62:1785, 1967
40. MUELLER, P.S. and D.M. WATKIN  
Plasma unesterified fatty acid concentrations in neoplastic disease  
J. Lab. Clin. Med. 57:95, 1961
41. MULDER, E., J.W.O. van den BERG and L.L.M. van DEENEN  
Metabolism of red-cell lipids II. Conversions of Lysophosphoglycerides  
Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 106:113, 1965

42. MULDER, E. and L.L.M. van DEENEN  
Metabolism of red-cell lipids.  
III. Pathways for phospholipid renewal  
Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 106:348, 1965
43. MULDER, E., J. de GIER and L.L.M. van DEENEN  
Selective incorporation of fatty acids into  
phospholipids of mature red cells  
Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 70:94, 1963
44. NEUHAUS, G.  
Pathophysiologie und Klinik von Erkrankungen bei  
Patienten unter den Bedingungen der Vita reducta  
Verhdlg. Dtsch. Ges. Inn. Med., 69. Kongr., S. 16  
Verlag J.F. Bergmann, München 1963
45. OHNISHI T. and OHNISHI, T.  
J. Biochem. (Japan) 52:230, 1962  
zitiert nach YOSHIKAWA H. and M. NAKAO, 1962
46. OLIVEIRA, M.M. and M. VAUGHAN  
Incorporation of fatty acids into phospholipids  
of red blood cell membrane  
Federation Proc. 21:296, 1962
47. OLIVEIRA, M.M. and M. VAUGHAN  
Incorporation of fatty acids into phospholipids  
of erythrocyte membranes  
J. Lipid Res. 5:156, 1964
48. PIPER, W., M. OBLADEN und M. ZÖLLER  
Über die Lysolecithintoleranz der Erythrocyten  
Kurzreferatsammlung der 74. Tagung der Deutschen  
Gesellschaft für Innere Medizin, April 1963, S. 24  
Springer-Verlag Berlin 1963
49. RASSNER, G.  
Über klinische und experimentelle Probleme der  
Wärmestabilisierung von hochsenkendem Menschen-  
plasma  
Inauguraldissertation, Med. Fak., Marburg 1960

50. HEMMER, H.  
Beschleunigte Elimination von Pharmaka durch  
Enzyminduktion in den Leberzellen nach höheren  
Dosen von Schlafmitteln  
Verhlg.Dtsch.Ges.Inn.Med., 69.Kongr., S.99  
Verlag J.F.Bergmann, 1963
51. ROSENBLOOM, A.A. and P.ELSBACH  
Lecithin and lysolecithin metabolism by isolated  
mucosal cells of the toad bladder  
Biochim.Biophys.Acta (Amst.) 164:72, 1968
52. RUHENSTROTH-BAUER, G.  
Der Mechanismus der Blutsenkung  
Münch.med.Wschr. 99:813, 1957
53. RUHENSTROTH-BAUER, G.  
Der Mechanismus der Blutkörperchensenkung  
I.Mitteilung. Die Beteiligung mehrerer spezifischer  
Plasmafaktoren bei der Blutkörperchensenkung  
Acta haemat. 18:98, 1957
54. RUHENSTROTH-BAUER, G.  
Der Mechanismus der Blutkörperchensenkung  
III.Mitteilung. Die spezifischen und unspezifischen  
Faktoren der Senkung  
Blut 5:91, 1959
55. RUHENSTROTH-BAUER, G.  
Der Mechanismus der Blutkörperchensenkung  
XI.Mitteilung. Zur Frage des Supplements der Blut-  
körperchensenkung  
Klin.Wschr. 43:460, 1965
56. RUHENSTROTH-BAUER, G.  
Mechanismus und Bedeutung der beschleunigten Ery-  
throcytensenkung  
Klin.Wschr.44:533, 1966
57. RUHENSTROTH-BAUER, G., G.BRITTINGER, E.GRANZER  
und G.NASS  
Der Mechanismus und die Bedeutung der Blutkörper-  
chensenkung  
Dtsch.med.Wschr. 85:808, 1960

58. RUHENSTROTH-BAUER, G., G. BRITTINGER, F.-H. KAYSER,  
G. NASS und M. TAUTFEST  
Der Mechanismus der Blutkörperchensenkung  
VII. Mitteilung. Zur Chemie der Agglomerine  
Klin. Wschr. 40:1200, 1962
59. RUHENSTROTH-BAUER, G., G. BRITTINGER und G. NASS  
Die experimentelle Erzeugung einer beschleunigten  
Blutkörperchensenkung beim Kaninchen  
Blut 7:193, 1961
60. RUHENSTROTH-BAUER, G. und G. NASS  
Der Mechanismus der Blutkörperchensenkung  
V. Mitteilung. Auto-, Iso-, Homöo- und Heterosedimentation  
Blut 7:273, 1961
61. SCHIEBEL, W. und G. RUHENSTROTH-BAUER  
Charakterisierung von Lysolecithin als Inhibitor  
der beschleunigten Blutkörperchensenkung im in-  
kubierten Serum  
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 348:27, 1967
62. SCHUBOTHE, H., K. MIDDENDORF und D. BEHRENS  
Weitere Studien zur mechanischen Hämolyse  
Fol. haemat. (Lpz.) 78:298, 1962
63. SELDEN, G. L. und U. WESTPHAL  
Non-esterified higher fatty acids in serum of  
CCl<sub>4</sub>-treated and normal rats and other species  
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 89:159, 1955
64. SPERRY, W. M.  
Cholesterol esterase in blood  
J. Biol. Chem. 111:467, 1935
65. STARY, Z., H. BODUR, S. G. LISIE und F. BATIYOK  
Über die Polysaccharide des Blutserums und die bei  
der Lungentuberkulose auftretenden Typen der Poly-  
saccharidämie  
Klin. Wschr. 31:399, 1953

66. STEIN, Y. and O. STEIN  
Metabolism of lysolecithin by the perfused heart  
Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 106:527, 1965
67. SWITZER, S. and H. A. EDER  
Transport of lysolecithin by albumin in human and rat plasma  
J. Lipid Res. 6:506, 1965
68. SYLLM-RAPAPORT, I., D. SCHMIDT und E. C. G. HOFMANN  
Über die in-vivo-Alterung transfundierter Erythrocyten bei einem Fall von kongenitaler Erythroblastopenie (Diamond-Blackfan)  
Folia haemat. (Lpz.) 78:429, 1962
69. TATTRIE, N. H. and R. CYR  
Fatty acid compositions of naturally occurring lysolecithins and lecithins  
Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 70:693, 1963
70. TEMPKA, T.,  
Physiologie der Milz, in: Handb. d. ges. Hämatologie, herausgeg. von L. Heilmeyer und A. Hittmaier,  
Urban u. Schwarzenberg, München, Berlin, Wien, 1957  
Erster Band, 1. Teil, S. 413 ff.
71. THIELE  
Biochem. J. (London) 7:275, 1913  
zitiert nach Bergenhem und Fahraeus, 1936
72. THOMANN, H. und A. NOVER  
Über die Beziehungen zwischen Plasmaviscosität und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit  
Klin. Wschr. 43:1277, 1965
73. TOMCSIK, J. und E. LITSCHER  
Albumin als Faktor in der Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen  
Path. Microbiol. 23:38, 1965

74. VOGEL, W.C. and L. ZIEVE

Conversion of lecithin to lysolecithin as a source  
of fatty acids in incubated plasma or serum

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111:533, 1962

75. VOGEL, W.C. and L. ZIEVE

A phospholipase *a* appearing in normal human plasma  
following heparin infusion

Federation Proc. 21:294, 1962

76. WESTERGREN, A.

Die Senkungsreaktion

Erg. Inn. Med. 26:577, 1924

77. YOSHIKAWA, H. and M. NAKAO

Nucleotide metabolism and its relation to functions  
of preserved human erythrocyte

Folia haemat. (Lpz.) 73:516, 1962

Am Schluß dieser Arbeit habe ich die angenehme Aufgabe, Herrn Professor Dr. G.A.Neuhaus für sein stets verständnisvolles und zugleich kritisches Eingehen auf alle berührten Fragen zu danken.



## Lebenslauf

Ich wurde am 12.12.1939 als einziges Kind meines als kaufmännischer Angestellter tätigen Vaters Alfred Bethke und seiner Ehefrau Liselotte in Berlin geboren. Während der Evakuierung Berlins wurde ich in dem brandenburgischen Dorf Nahmitz eingeschult, besuchte nach meiner Rückkehr die 23.Grundschule in Berlin-Charlottenburg und absolvierte 1958 am Schiller-Realgymnasium das Abitur.

Danach gehörte ich bis zum Frühjahr 1964 der Freien Universität Berlin an und legte nach 11 Fachsemestern hier die ärztliche Prüfung ab.

Als Medizinalassistent war ich am Städt.Krankenhaus Spandau - u.a. bei Herrn Prof.Pickert -, am Städt. Kinderkrankenhaus Wedding und am Städt.Rudolf-Virchow-Krankenhaus tätig. Im September 1966 erhielt ich die Approbation als Arzt und bewarb mich an der I.Medizinischen Universitätsklinik Berlin im Städt.Krankenhaus Westend, um eine internistische Fachausbildung zu beginnen. Vom 1.10.1966 bis 30.6.1968 gehörte ich dem Reanimationszentrum dieser Klinik an, übernahm danach für drei Monate den stationsärztlichen Dienst auf einer vorwiegend gastroenterologisch ausgerichteten Station und wurde am 1.10.1968 als Gastarzt an die Endoskopie-Abteilung der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen - Direktor: Prof.Demling - abgeordnet. Am 1.4.1969 werde ich nach Berlin zurückkehren und im Klinikum Steglitz im Bereich der I.Medizinischen Klinik und Poliklinik bei Herrn Prof.Dr.Frh.v.Kreß weiterarbeiten.





